

**SIEDÄTYSHOITOMUODOT ATOOPPISEN DERMATIITIN  
HOIDOSSA KOIRALLA**

**Anette Ordén**

**Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma**

**Immunologian oppiaine**

**Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto**

**Eläinlääketieteellinen tiedekunta**

**Helsingin yliopisto**

**2020**



Tiedekunta - Fakultet – Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto	
Tekijä - Författare – Author			
ELK Anette Ordén			
Työn nimi - Arbetets titel – Title			
Siedätyshoitomuodot atooppisen dermatiitin hoidossa koiralla			
Oppiaine - Läroämne – Subject			
Immunologia			
Työn laji - Arbetets art – Level		Aika - Datum – Month and year	
Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages			
Lisensiaatin tutkielma - kirjallisuuskatsaus		5/2020	
45			
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Tämä lisensiaatin tutkielma on kirjallisuuskatsaus siedätyshoitomuodoista atooppisen dermatiitin hoidossa koiralla. Työn tarkoituksena on antaa lukijalle ajankohtaista tietoa koiran perusimmunologiasta, koiran atooppisen dermatiitin patofysiologiasta, diagnosoinnista ja oireenmukaisesta hoidosta, sekä siedätyshoitomuodoista atooppisen dermatiitin hoidossa koiralla. Työssä käydään läpi kolme siedätyshoitoreittiä ja kerrotaan niiden antotavasta, tehokkuudesta, turvallisuudesta, sekä tiivistetysti niiden hyvistä ja huonoista puolista.</p> <p>Atooppinen dermatiitti on erittäin yleinen ihosairaus koirilla ja sitä esiintyy n. 3-15%:lla koirapopulaatiosta. Jopa 58%:lla iho-oireilevista koirista diagnosoidaan atooppinen dermatiitti. Atooppisen dermatiitin syntyyn liittyy perinnöllinen alttius ja usein IgE-vasta-aineiden tuotanto ympäristön allergeeneja vastaan. Tyypillinen sairastumisikä on 6 kuukauden ja 3 vuoden välillä. Tyypillisimmät oireet ovat kutina ja siitä johtuvat toissijaiset ihomuutokset suunpielissä, silmänympäryksissä, korvissa, mahanaludessa, nivusissa, kainaloissa, varvasväleissä ja perineaalialueella.</p> <p>Allergiset reaktiot johtuvat yleensä liioitellusta ja haitallisesta immuunivasteesta yleensä haitatonta antigeenia, eli allergeenia vastaan. T-lymfosyyteillä on suuri rooli atooppisen dermatiitin patogeenisissä. Eri T-solupopulaatiot hallitsevat eri vaiheissa sairautta. Th2-vaste hallitsee atooppisen dermatiitin akuutissa vaiheessa, kun taas Th1-vaste hallitsee sairauden kroonisessa vaiheessa. Atooppisilla koirilla havaitaan lisääntynyt interleukiini (IL)4-, IL5-, IL6-, IL10-, IL13- ja IL31- sytokiinin tuotanto verrattuna terveisiin koiriin. Siedätyshoito muokkaa Th2-vastetta Th1-vasteen suuntaan, lisäämällä Treg-solujen määrää ja IL10:n tuotantoa ja vähentämällä IL4:n tuotantoa ja IgE-vasta-ainetasoja.</p> <p>Atooppisen dermatiitin oireenmukaiseen hoitoon kuuluvat allergeenin välttäminen, toissijaisten ihotulehdusten hoito, ihoa rauhoittavat shampoopesut, sekä paikalliset ja systeemiset kutinaa hillitsevät lääkkeet. Oireenmukainen hoito lievittää atooppiseen dermatiittiin liittyviä oireita, mutta ei paranna sairautta. Siedätyshoidolla sen sijaan on mahdollista muuttaa sairauden patogeenisyyttä ja parantaa sairaus. Siedätyshoitoon sisällytettävät allergeenit valitaan allergiatestin, joko intradermaalisen- tai verestä IgE-pitoisuuksia mittaavan testin perusteella. Siedätyshoidossa potilaaseen annostellaan allergeeniinuitetta kasvavissa määrin, kunnes saavutetaan ylläpitoannos.</p> <p>Siedätyshoitoa voi antaa koirille ihonalaisesti (SCIT), kielen alle (SLIT) tai suoraan imusolmukkeeseen (ILIT). Kaikissa siedätyshoitomuodoissa vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. SCIT:ssa ja ILIT:ssa potilasta joudutaan pistämään, kun taas SLIT:ssa allergeeniinuitte annostellaan suun kautta. SLIT:n tehon on tutkimuksissa todettu olevan verrattavissa SCIT:an tehoon. Toisaalta SLIT:ssa vaaditaan suurempia määriä allergeeneja verrattuna SCIT:aan ja ILIT:aan. Potilaat, jotka eivät vastaa SCIT:aan saattavat vastata SLIT:aan.</p> <p>Eläinlääkäreiden peruskoulutuksessa siedätyshoitoja käsitellään hyvin niukasti. Tämä työ antaa eläinlääkäreille tiivistetysti tietoa siedätyshoidosta ja siedätyshoitoreiteistä, joista eläinlääkäri voi keskustella omistajan kanssa hoitaessaan atooppisesta dermatiitista kärsivää koiraa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Atooppinen dermatiitti, subkutaaninen immunoterapia, sublinguaalinen immunoterapia, intralymfaattinen immunoterapia, siedätyshoito, immunologia, koira			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)			
Johtaja: Minna Rajamäki, Dosentti, DVM, PhD Ohjaaja: Sami Junnikkala, FT, Yliopistonlehtori Kommenttoreita: Kirsti Schildt, ELL, CertVD, DipECVD			

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1 Normaali immuunipuolustus.....	2
2.1.1 Synnynnäinen immuunipuolustus.....	2
2.1.2 Hankittu immuunipuolustus.....	4
2.2 Atooppinen dermatiitti .....	11
2.2.1 Atooppisen dermatiitin patofysiologia.....	13
2.2.2 Atooppisen dermatiitin diagnosointi.....	17
2.2.3 Atooppisen dermatiitin oireenmukainen hoito .....	21
2.3 Siedätysshoidon immunologinen tausta .....	24
2.4 Siedätyshoitomuodot.....	27
2.4.1 Subkutaaninen immunoterapia .....	29
2.4.2 Sublinguaalinen immunoterapia .....	32
2.4.3 Intralymfaattinen immunoterapia .....	34
3 POHDINTA.....	37
4 LÄHDELUETTELO .....	40

# 1 JOHDANTO

Atooppinen dermatiitti on yleinen ihosairaus koirilla. Tyypillisiä atooppisen dermatiitin oireita ovat kutina ja sekundaariset ihotulehdukset (Hensel ym. 2015). Kutinan oireenmukaiseen hoitoon on tullut viime aikoina useita lääkkeitä mutta ne hoitavat vain oireita, eivät taustasyytä. Siedätyshoito (immunoterapia) on ainoa hoitomuoto tällä hetkellä, joka voi muuttaa atooppisen dermatiitin patogeneesiä ja jopa parantaa sairautta (Gedon ja Mueller 2018). Atooppisen dermatiitin tautimekanismi (patogeneesi) on monimuotoinen ja edelleen suurilta osin tuntematon (Marsella ym. 2012). Tämä tekee myös sairauden diagnostiikasta ja hoidosta haastavaa.

Tämä on kirjallisuuskatsaus siedätyshoitomuodoista atooppisen dermatiitin hoidossa koiralla. Olen kiinnostunut dermatologiasta ja suuri osa vastaanotolla käyvistä ihopotilaista sairastaa atooppista dermatiittia. Haluan perehtyä siedätyshoitoihin, sillä niistä ei luennoida kovinkaan paljon eläinlääketieteen perusopinnoissa ja haluan tietää aiheesta lisää. Jotta pystyn perustelemaan omistajalle miksi hänen koiralleen tulisi aloittaa siedätyshoito, täytyy minulla olla tarpeeksi tietoa kyseisestä hoitomuodosta. Haluan myös perehtyä eri siedätyshoitomuotoihin, sillä perinteisen ihonalaisen siedätushoidon lisäksi on viime aikoina tullut muitakin siedätyshoitoreittejä. Atooppisen dermatiitin ja siedätushoidon taustalla piilee kiehtova immunologinen maailma. Ymmärtääkseen atooppisen dermatiitin patogeneesiä ja siedätushoidon toimintamekanismia, on myös ymmärrettävä niiden taustalla olevaa immunologiaa. Olen työssäni käsitellyt perusimmunologiaa, atooppisen dermatiitin patogeneesiä ja siedätushoidon immunologiaa siltä osin, kuin ne on tunnettu.

Toivon, että työni syventää lukijan tietoa atooppisesta dermatiitista, sen diagnosoinnista ja hoitovaihtoehtoista ja että praktikot tarjoavat rohkeasti siedätyshoitoa yhtenä hoitovaihtoehtona atooppiseen dermatiittiin. On myös suotavaa saada lisää tutkimustietoa aiheesta ja toivonkin, että työni antaa kollegoille tutkimustyön saralla inspiraatiota tutkia aihetta.

## **2 KIRJALLISUUSKATSAUS**

### **2.1 Normaali immuunipuolustus**

Eläinten immuunipuolustus on erittäin monimuotoinen. Sen tärkein tehtävä on suojata eläintä taudinaiheuttajilta (Day 2012). Immuunipuolustus pystyy vastaamaan eri tehokkuudella eri bakteeri-, virus-, sieni-, alkueläin- ja loispatoogeneihin (Day ja Schultz 2014). Koska immuunipuolustus on erittäin monimuotoinen, sen kontrolloitu tarkoituksenmukainen toiminta on monin mekanismein säädelty (Day ja Schultz 2014). Tarkka säätely mm. käynnistää immuunipuolustuksen, kun siihen on tarvetta ja sammuttaa sen kun sille ei enää ole tarvetta. Joskus tämä hienovarainen säätely pettää, jolloin immuunipuolustus saattaa reagoida erittäin voimakkaasti vaarattomia antigeenejä, kuten ympäristön allergeenejä tai ruoka-aineita vastaan. Immuunipuolustus voi myös reagoida kehon omia soluja ja kudosten rakenteita vastaan, jolloin puhutaan autoimmuunisairauksista (Day 2012).

#### **2.1.1 Synnynnäinen immuunipuolustus**

Eläinten immuunijärjestelmä voidaan jakaa luonnolliseen (synnynnäinen, engl. innate immunity) ja adaptiiviseen (hankittu, engl. adaptive immunity) immuniteettiin. Yleispuolustusmekanismit kuten ihon tiiviit liitokset, rasvahapot ja normaalimikrobisto, sekä suoliston värekarvojen liike estävät taudinaiheuttajien pääsyn kudoksiin ja poistavat niitä elimistöstä mekaanisesti mm. nestevirtauksien ja peristaltiikan avulla. Synnynnäinen immuunipuolustus on nopea, epäspesifi ja reagoi taudinaiheuttajiin (patogeeneihin) samalla tavalla joka kerta. Se on ensivaiheen puolustusjärjestelmä, jonka patogeeni kohtaa (Day ja Schultz 2014). Synnynnäinen immuunijärjestelmä on erityisen aktiivinen niillä kehon alueilla joihin patogeeni todennäköisimmin törmää ensin, kuten ihossa, hengitysteissä, ruoansulatuskanavassa ja virtsateissä. Epiteeli, joka verhoaa kaikkia näitä rakenteita, muodostaa ulkoisen esteen patogeeneille ja toimii ensimmäisenä puolustuksena taudinaiheuttajia vastaan (Day ja Schultz 2014). Epiteeli sisältää mm. antimikrobisia aineita, elimistön omia mikrobeja, sekä leukosyyttejä, eli valkosoluja. Mikäli patogeeni läpäisee

ulkoisen esteen, täytyy synnynnäisellä immuunipuolustuksella olla toisiakin järjestelmiä taudinaiheuttajien varalta. Näiden järjestelmien on reagoitava lukuisiin eri patogeeneihin ja nopeasti (Day ja Schultz 2014).

Valkosoluista syöjäsolut, eli neutrofiilit, makrofagit ja dendriittisolut; eosinofiilit, basofiilit, luontaiset lymfosyytit (engl. innate lymphoid cells, ILC); luonnolliset tappajasolut (engl. natural killer cells, NK cells) ja komplementtijärjestelmä ovat kaikki osa synnynnäistä immuunipuolustusta ja reagoivat nopeasti ja epäspesifisti kohdatessaan patogeenin (Day ja Schultz 2014). Komplementtijärjestelmä koostuu noin 30:sta plasmaproteiinista ja voi aktivoitua kolmea eri reittiä. Aktivoituessaan se käynnistää entsyymikaskadin, joka johtaa biologisesti aktiivisten molekyylien syntyyn. Kyseisillä molekyyleillä on tärkeä rooli tulehdusvasteen kehittymisessä (Day ja Schultz 2014).

Vastetta, jonka synnynnäisen puolustuksen solut ja molekyylit muodostavat, kutsutaan tulehdusvasteeksi (Day ja Schultz 2014). Tulehdusvaste voidaan jakaa akuuttiin ja krooniseen tulehdusvasteeseen. Vasteiden tarkoituksena on päästä eroon ärsykkeestä, kuten patogeenista, joka on aikaansaanut vasteen ja estää mahdollisten patogeenien leviäminen (Day ja Schultz 2014). Tulehdusvaste käynnistää samalla myös kudოსvaurioiden korjaamisen. Akuutti tulehdusvaste käynnistyy muutamassa minuutissa ja sen tunnistaa tulehdusalueen tyypillisistä oireista; punoituksesta, turvotuksesta, kuumotuksesta, kivusta ja alentuneesta toiminnasta (Day ja Schultz 2014). Tulehdusalueelle kerääntyy kudოსnestettä, plasmaproteiineja ja leukosyyttejä. Tulehdusalueella verisuonet laajenevat (vasodilataatio), niiden läpäisevyys kasvaa ja alueella vapautuu välittäjäaineita. Mikäli akuutti tulehdusvaste ei riitä pääsemään eroon ärsykkeestä, käynnistyy krooninen tulehdusvaste. Tämä tapahtuu noin 24-48 tuntia alkuperäisen ärsykkeen kohtaamisesta (Day ja Schultz 2014). Alueelle saapuu verenkierron mukana monosyyttejä, jotka kudoksissa erilaistuvat makrofageiksi. Krooninen tulehdusvaste voi paikallisen tulehdusvasteen lisäksi aiheuttaa systeemisiä sairauden oireita. Kyseiset oireet syntyvät pääosin aktivoitujen makrofagien erittämistä proinflammatorisista, eli tulehdusvastetta edistävästä sytokiineista, joista tärkeimmät ovat interleukiini (IL)1, IL6 ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF $\alpha$ ) (Day ja Schultz 2014). Kyseiset sytokiinit aktivoivat myös akuutin faasin proteiinien, kuten C-reaktiivisten proteiinien (CRP) ja seerumi amyloidi-A:n (SAA) tuotantoa. C-reaktiivinen proteiini voi mm. opsonoida patogeenin, eli tarttua patogeenin pintaan ja tehdä siitä

maalitaulun fagosyyteille, edistään fagosytoosia (Day ja Schultz 2014). Viimeinen vaihe tulehdusvasteessa on kudosaaurioiden korjaaminen. Tätä prosessia säätelee pääosin tyypin 2 makrofagit (M2). Ne vapauttavat tekijöitä, jotka edesauttavat kollageenisynteesiä ja uusien verisuonien muodostumista (Day ja Schultz 2014).

### **2.1.2 Hankittu immuunipuolustus**

Hankittu immuunipuolustus on antigeenispesifinen ja kehittyy vasteen aikana. Hankitussa immuunipuolustuksessa valkosoluina toimivat T- ja B-lymfosyytit. T-lymfosyyteillä on immuniteetissa säätelevä toiminta ja ne ovat mukana soluvälitteisessä immuniteetissa. B-solut ja plasmaklorit ovat osa humoraalista immuniteettia ja tuottavat eri luokkien vasta-aineita (Day 2012). Lymfosittejä on eri imukudoksissa, kuten imusolmukkeissa, pernassa ja limakalvojen imukudoksissa (Day ja Schultz 2014). Lymfositit kiertävät myös veressä edellä mainittujen rakenteiden välillä. Dendriitti- ja ILC-solut toimivat synnynnäisen ja hankitun immuunipuolustuksen rajapinnassa, aktivoiden adaptiivista immuniteettia. Dendriittisolut, kuten myös jotkin muut solut kuten makrofagit, toimivat antigeenien esittelijäsoluina (engl. antigen presenting cells, APC) (Day ja Schultz 2014). Hankittu vaste käynnistyy dendriittisolun kuljettaessa antigeenin tulehdusalueelta paikalliseen imukudokseen. Kyseinen dendriittisolu aktivoi imukudoksessa antigeenille spesifin T-lymfosyytin, joka vuorollaan aktivoi samalle antigeenille spesifin B-lymfosyytin. Tämän jälkeen aktivoituneet lymfositit kulkeutuvat paikallisesta imukudoksesta tulehdusalueelle imu- ja verisuoniston kautta (Day ja Schultz 2014). Tulehdusalueella lymfositit saavat aikaan voimakkaamman vasteen kuin synnynnäinen immuunipuolustus. Koska tämän prosessin tapahtuminen vie aikaa, tulee hankittu vaste yleensä viiveellä, jopa 5-7 päivän kuluttua taudinaiheuttajan kohtaamisesta (Day ja Schultz 2014).

Antigeeniä esittelevien solujen tehokkuudessa on eroja. Näistä tehokkaimpia ovat dendriittisolut, makrofagit ja B-lymfositit, joista dendriittisolut ovat tärkeimpiä hankitun immuunivasteen käynnistäjiä naiivissa isäntäeläimessä (Day ja Schultz 2014). Naiivi isäntäeläin ei ole kohdannut kyseistä antigeeniä aikaisemmin, eikä näin ollen ole vielä kehittänyt muistisoluja, jotka mahdollistaisivat nopeamman ja tehokkaamman vasteen seuraavan kerran kohdatessaan saman taudinaiheuttajan. Muut immuunisolut, kuten makrofagit

eivät pysty aktivoimaan naiiveja T-lymfosyyttejä (Day ja Schultz 2014). Dendriittisolut määräävät pitkälti sen mihin suuntaan hankittu immuunivaste kehittyy (Day 2012).

Esittelijäsolujen pinnalla on reseptorimolekyylejä, joita kutsutaan PR-reseptoreiksi (engl. pattern recognition receptors, PRR). Osa näistä reseptoreista tunnetaan nimellä TL-reseptori (engl. toll-like-receptors, TLR). Kyseiset reseptorit ovat vuorovaikutuksessa ligandien kanssa, joita löytyy taudinaiheuttajista (Day ja Schultz 2014). Näitä ligandeja kutsutaan MAMP:eiksi (engl. micro-organism-associated molecular pattern) tai PAMP:eiksi (pathogen-associated molecular pattern). Ligandeina toimivat myös kudostuhossa ja soluvaurioissa vapautuvat antigeenit, joita kutsutaan DAMP:eiksi (engl. damage-associated molecular pattern). Nykytietämyksen mukaan vuorovaikutus esittelijäsolun ja ligandin välillä on jollain tasolla spesifi (Day ja Schultz 2014). Kyseisen vuorovaikutuksen aiheuttama vaste määrää pitkälti sen, miten esittelijäsolu aktivoi hankitun immuunipuolustuksen ja myös ohjaa hankitun immuunivasteen tyyppiä. Eri antigeenit, riippuen niiden MAMP:eista, aktivoivat eri kombinaatioita PRR:ejä esittelijäsolun pinnalla. Yksi PRR voi tunnistaa useita eri MAMP:ejä (Day ja Schultz 2014). Nämä tapahtumat johtavat eri geenikombinaatioiden aktivoitumiseen esittelijäsolussa, jotka vuorostaan määrittävät mm. dendriittisolun vaikutusta hankittuun immuunipuolustukseen (Day ja Schultz 2014).

Antigeenin päädyttyä esittelijäsoluun antigeeni käsitellään, jotta se voidaan esitellä antigeenispesifille T-lymfosyytille. Käsitelty antigeeni esitellään T-lymfosyytille kudossyhteensopivuustekijöiden (engl. major histocompatibility factor, MHC) MHCI- tai MHCII- molekyyliden avulla (Day ja Schultz 2014). MHCII-luokan molekyylejä löytyy normaalisti vain immuunijärjestelmän soluilta (Day 2012). MHCII-antigeenikompleksi muodostetaan esittelijäsolussa ja viedään solukalvon pinnalle lymfosyytille esittelyä varten (Day 2012). T-lymfosyyteillä on pinnallaan niille spesifejä T-solureseptoreita (engl. T-cell receptor, TCR). Muita molekyylejä, joita löytyy ainoastaan T-lymfosyyttien pinnalta ovat CD3-, CD4- ja CD8-molekyylit. Eri T-solureseptorit sitovat niille spesifejä antigeenejä (Day ja Schultz 2014). Kun esittelijäsolu kohtaa T-lymfosyytin, jonka pinnalta löytyy kyseiselle antigeenille spesifi T-solureseptori pystyy T-solureseptori sitomaan antigeenin (Day ja Schultz 2014). T-solureseptorit ovat yhteydessä CD3-molekyyleihin, jotka toimivat signaalinvälittäjinä. Tämän lisäksi jokainen T-solureseptori on yhteydessä joko CD4- tai CD8-



molekyyliin. Näistä CD4- molekyyli sitovat MHCII - luokan molekyyliä esittelijäsolujen pinnalla (Day ja Schultz 2014). T - lymfosyyttejä, joiden pinnalta löytyy CD4-molekyyli, kutsutaan auttaja T-soluiksi (engl. helper T cell, Th-solu) ja niitä, joiden pinnalta löytyy CD8-molekyyli, kutsutaan sytotoksisiksi T-soluiksi (engl. cytotoxic T cells, Tc-solu). Jotta eläimillä olisi suoja mahdollisimman montaa eri antigeeniä vastaan, on myös eri T-solureseptoreita lukemattomia määriä (Day ja Schultz 2014).

T-lymfosyyttiaktivaatiossa T-solureseptori on vuorovaikutuksessa sekä antigeenin, että MHCII-molekyylin kanssa. Tätä kutsutaan MHC-restriktioksi. Kyseinen vuorovaikutus T-lymfosyytin ja esittelijäsolun välillä tapahtuu imusolmukkeen parakorteksissa (Day ja Schultz 2014). Esittelijäsolu, yleisesti ottaen dendriittisolun, on kuljettanut antigeenin kudoksesta imusolmukkeeseen ja käsitellyt antigeenin esitelläkseen sen T-lymfosyytille MHCII-molekyylin välityksellä. Kun antigeenispesifi T-lymfosyytti kohtaa kyseisen dendriittisolun, tarvitsee se kolme signaalia aktivoituakseen täysin (Day ja Schultz 2014). Ensimmäinen signaali tulee, kun T-solureseptori sitoo MHCII-antigeenikompleksin. Toinen signaali syntyy eri vuorovaikutuksista T-lymfosyytin ja esittelijäsolun välillä. Yksi näistä on CD4-molekyylin sitoutuminen MHCII-molekyyliin tai CD8-molekyylin sitoutuminen MHCI-molekyyliin (Day ja Schultz 2014). CD8-molekyyli sitoutuu MHCI-molekyyliin vahvistaen T-solureseptorin ja MHCI-peptidirakenteen välistä sitoutumista. Kolmas signaali syntyy esittelijäsolun erittämistä kostimulatorisista sytokiineista. Mitä eri sytokiineja erittyy riippuu siitä, mikä antigeeni on kyseessä ja millaista vastetta kaivataan. Nämä kolme signaalia saavat aikaan T-lymfosyytissä eri solunsisäisten reittien aktivoitumisen, jotka johtavat tiettyjen geenien transkriptioon (Day ja Schultz 2014). T-lymfosyytin aktivaatio johtaa moneen eri lopputulemaan. T-lymfosyytti muuttuu pienestä lymfosyytistä lymfoblastiksi ja alkaa erittää sytokiineja ja ilmentää sytokiinireseptoreita pinnallaan. T-lymfosyytti alkaa myös jakautumaan muodostaakseen suuren määrän identtisiä T-lymfosyyttejä. Suurimmasta osasta näistä T-lymfosyyteistä tulee effektorisoluja, jotka ovat mukana immuunivasteen muodostamisessa ja osa muodostaa muistisoluja (Day ja Schultz 2014).

CD4<sup>+</sup> T-soluja kutsutaan kuten aiemmin mainittu myös auttaja T-soluiksi (Th-solu). Niiden tehtävänä on mm. auttaa vasta-ainetuotannon käynnistyksessä (humoraalinen immuunijärjestelmä) tai auttaa sytotoksisia soluja (soluvälitteinen immunitetti) (Day ja

Schultz 2014). Th-soluja on useampia erilaisia, mutta Th1- ja Th2-solujen toiminnot ovat oleellisimpia ymmärtää tämän työn kannalta. Th1- ja Th2-solut ovat molemmat CD4<sup>+</sup>-soluja. Kyseiset solut ovat mikroskooppisesti identtisiä, mutta eroavat toiminnaltaan (Day 2012). T-lymfosyyttiä aktivoiva antigeeni ja tapa, jolla kyseinen antigeeni on vuorovaikutuksessa esittelijäsolun kanssa (MAMPs, PRRs) määrää sen, miten esittelijäsolu signaloi naiivia T-lymfosyyttiä, joka puolestaan määrää sen mikä Th-vaste muodostuu. Näistä tärkein määrittävä tekijä on esittelijäsolun tuottama kostimulatorinen signaali T-lymfosyytille. Nämä kaksi eri Th-solutyyppiä auttavat täysin eri immunologisia tapahtumia, sillä ne erittävät eri sytokiiniyhdistelmiä (Day ja Schultz 2014). Th1-solut tuottavat pääosin IL2:a ja interferoni gammaa (IFN- $\gamma$ ), joista jälkimmäinen stimuloi sytotoksisia CD8<sup>+</sup> T-effektorisoluja soluvälitteisessä vasteessa. Th2-solut tuottavat pääosin IL4-, IL5-, IL9-, IL13- ja IL3-1 sytokiineja, jotka stimuloivat humoraalista immunitettia, eli B-lymfosyyttejä niiden erilaistuessa vasta-aineita tuottaviksi plasmak soluiksi (Day 2012). Sen lisäksi että nämä eri Th-solut tuottavat eri vasteita ne myös toimivat toistensa antagonisteina, eli vastavaikuttajina, erittämiensä sytokiiniinien takia. Tämä tarkoittaa sitä, että kun toinen Th-solupopulaatio on aktiivisena toinen Th-solupopulaatio on vähemmän aktiivinen (Day ja Schultz 2014).

Th-solujen yksi tärkeimmistä tehtävistä on auttaa B-lymfosyyttejä aktivoitumaan ja muuntumaan vasta-aineita tuottaviksi plasmak soluiksi. Sekä T- ja B-lymfosyytit pystyvät vastaamaan samaan antigeeniärsykkeeseen, mutta lymfosyyttien vasteet eroavat kuitenkin merkittävästi toisistaan (Day ja Schultz 2014). T-solureseptori tunnistaa pienen peptidifragmentin esitetystä antigeenistä, kun taas B-solureseptori (engl. B-cell receptor, BCR) on vuorovaikutuksessa käsittelemättömän antigeenin epitoopin, eli antigeenin spesifin osan kanssa ja pystyy tunnistamaan isomman peptidialueen siitä (Day ja Schultz 2014). B-lymfosyytin antigeenitunnistus voi olla T-lymfosyytistä riippuvaista tai siitä riippumatonta. T-lymfosyytistä riippumaton antigeenitunnistus on harvinaista. Kyseinen tunnistus rajoittuu antigeeneihin, jotka muodostavat polymeerejä yksinkertaisista toistuvista rakenneyksiköistä. Edellä mainitut antigeenit pystyvät ristsitomaan B-solureseptoreita ja edelleen laukaisemaan aktivoivia signaaleja B-lymfosyytissä ilman Th-solun apua (Day ja Schultz 2014). T-lymfosyytistä riippumattomassa aktivaatiossa, B-solusta muodostuva plasmak solu tuottaa pääosin IgM-luokan vasta-ainetta. Suurin osa antigeeneistä eivät tosin pysty aktivoimaan B-lymfosyyttejä yksinään, vaan tarvitaan T-lymfosyyttien apua (Day ja Schultz 2014).

Jotta B-lymfosyytti aktivoituisi se tarvitsee, kuten T-lymfosyytti, kolme signaalia. Ensin B-solureseptorin on tunnistettava antigeenin epitooppi. Signaalin eteneminen välittyy CD79a- ja CD79b-molekyylien avulla (Day ja Schultz 2014). Toinen signaali syntyy, kun B-lymfosyytin pintamolekyylit ovat vuorovaikutuksessa samalle antigeenille spesifin Th-solun kanssa. Tämä tapahtuu niin, että B-lymfosyytti käsittelee antigeenin ja esittelee sen MCHII-molekyylin avulla Th-solulle, jolloin Th-solun T-solureseptori pystyy sitomaan MHCII-antigeenikompleksin. Samalla myös B-lymfosyytin pinnalla oleva CD40-molekyyli sitoo Th-solun pinnalla olevan CD40-ligandin (Day ja Schultz 2014). Kolmas signaali B-lymfosyytin aktivaatioon tapahtuu Th-solun erittämien kostimulatoristen sytokiiniin välityksellä. Kyseiset sytokiinit sitoutuvat B-lymfosyytin pinnalla oleviin sytokiinireseptoreihin. B-lymfosyytin saatua nämä kolme signaalia, pystyy se aktivoitumaan täysin (Day ja Schultz 2014). B-solu muuttuu B-lymfoblastiksi ja käy läpi immunoglobuliini luokanvaihdon, eli vasta-aineluokanvaihdon, jolloin B-lymfosyytin solukalvolla olevat immunoglobuliinit muuttuvat yhdeksi immunoglobuliiniluokaksi; IgG:ksi, IgA:ksi tai IgE:ksi. Luokanvaihdos määräytyy Th-solun tuottamista sytokiineista ja itse antigeenistä (Day ja Schultz 2014). Kyseiset B-solut lisääntyvät määrällisesti (proliferaatio) ja muuttuvat effektorisoluiksi. Osa näistä B-soluista muuttuu vasta-aineita tuottaviksi plasm soluiksi, joiden vasta-aineluokka määräytyy luokanvaihdon mukaan. Toinen osa B-soluista muuttuu muistisoluiksi, jotka mahdollistavat nopeamman vasteen, mikäli elimistö kohtaa saman antigeenin uudestaan (Day ja Schultz 2014).

T-lymfosyytit aktivoivat B-lymfosyyttejä imusolmukkeiden primaarifollikkelin rajalla. T-lymfosyyttien aktivoitumisen yhteydessä B-lymfosyyttejä primaarifollikkeli muuttuu sekundaarifollikkeliksi. Sekundaarifollikkelissa on germinaalikeskus, joka voidaan jakaa vaaleaan ja tummaan vyöhykkeeseen (Day ja Schultz 2014). Tummassa vyöhykkeessä tapahtuu B-solujen proliferaatiota. Proliferoituvissa B-lymfosyyteissä voi tapahtua somaattisia mutaatioita, jotka johtavat pieniin muutoksiin B-solureseptoreissa, jotka vuorollaan voivat vaikuttaa B-lymfosyytin affiniteettiin, eli kykyyn sitoutua antigeeniin. B-lymfosyytit vaeltavat sieltä vaaleaan vyöhykkeeseen, jossa ne voivat kohdata antigeeninsä follikulaaristen dendriittisolujen pinnalla (Day ja Schultz 2014). Siellä ne voivat myös kohdata uudestaan antigeenille spesifejä Th-soluja. Tämä tapahtuma antaa B-lymfosyyteille mahdollisuuden testata B-solureseptoreitaan. Niillä B-lymfosyyteillä, joilla on heikko affiniteetti antigeeniin käyvät läpi solukuoleman, kun taas niillä B-lymfosyyteillä, joilla on korkea affiniteetti antigeeniin poistuvat germinaalikeskuksesta ja kehittyvät plasm soluiksi tai muistisoluiksi (Day ja Schultz

2014). Näiden lisäksi syntyy pitkäikäisiä plasmasoluja, jotka siirtyvät luuytimeen tuottamaan pieniä määriä vasta-aineita. Osa aktivoituneista B-lymfosyyteistä muodostavat primäärifokuksen, jossa lyhytikäiset plasmasolut tuottavat antigeenispesifejä IgM-luokan vasta-aineita heti akuuttiin tarpeeseen (Day ja Schultz 2014). Kun sama taudinaiheuttaja kohdataan uudestaan käynnistyy vasta-ainetuotanto nopeammin kuin ensimmäisellä kerralla (primaarivasteessa). Vasta-aineiden määrä on myös suurempi kuin primaarivasteessa. Vasta-aineluokka on pääosin sitä vasta-aineluokkaa, jota on muodostunut primaarivasteen luokanvaihdon yhteydessä (Day ja Schultz 2014). Sekundaarivasteen aikana B-solut käyvät läpi affiniteettimaturaatiota, eli kypsymistä, jolloin vaste paranee sekundaarivasteen aikana (Day ja Schultz 2014).

Kun antigeenista on päästy eroon eikä vastetta enää tarvita on tärkeää, ettei immuunivaste jää päälle. Riski sille, että effektorisolut alkavat reagoida omiin kudoksiin kasvaa, mikäli effektorisolut jäävät toiminnallisiksi antigeenistä eroon pääsyn jälkeen (Day ja Schultz 2014). Immunosuppression, eli immuunivasteen sammuttamisen kaikkia mekanismeja ei täysin tunneta. Mekanismien tunteminen olisi tärkeää mm. uusien allergia- ja autoimmuunisairauksien hoitojen kehityksessä (Day ja Schultz 2014).

Helpoin tapa sammuttaa immuunivaste on eliminoida vastetta ylläpitävä antigeeni (Day 2012). Antigeenin määrän vähentyessä, vain ne B-solut, jotka ovat affiniteettimaturaation takia tarpeeksi spesifejä antigeenille, saavat apua Th-soluilta ja ylläpitävät näin ollen toimintaansa (Day ja Schultz 2014). Myös vasta-aineilla on rooli immunosuppressiossa. Ne voivat mm. edesauttaa antigeenin eliminaatiota, jolloin antigeenin pitoisuus kehossa laskee. Vasta-aineet voivat myös muodostaa antigeenin kanssa immuunikomplekseja, jotka syöjäsolut voivat fagositoida. Fagosytoinnin jälkeen mm. makrofagit saattavat erittää immunosuppressiivisia sytokiineja, jotka vuorollaan suppressoivat lymfosyyttien toimintaa (Day ja Schultz 2014). Vasta-aine voi myös sitoa antigeenispesifin B-solun Fc-pintareseptorin. Vasta-aine, joka on peräisin eri B-solusta ja jolla on eri epitoopin sitova spesifisyys, voi sitoa edellä mainitun B-solun Fc-pintareseptorin. Antigeenin ristositoessa B-solureseptorin ja Fc-reseptoriin sitoutuneen vasta-aineen, B-solussa käynnistyy negatiivinen signaalireitti, joka estää B-solun aktivoitumisen (Day 2012).

Vaikka yllä mainituilla mekanismeilla on rooli immuunipuolustuksen suppressiossa, on tärkein rooli kuitenkin T-lymfosyyttien alaryhmällä, joita kutsutaan säätelijä- T-soluiksi (engl. regulatory T cell, Treg-solu). Regulatoriset T-solut kehittyvät CD4<sup>+</sup> T-lymfosyyteistä (Day ja Schultz 2014). On olemassa Treg-solualaryhmiä, jotka määrittyvät solujen pintamolekyylien, tiettyjen transkriptiotekijöiden, sekä Treg-solujen tuottamien sytokiinien perusteella. Näistä toiset ovat luonnollisia Treg-soluja (nTreg), jotka muodostuvat kateenkorvassa ja ovat jatkuvasti aktiivisia kehossa. Kyseisillä lymfosyyteillä on tärkeä rooli hankitun vasteen kontrolloimisessa (Day ja Schultz 2014). Luonnollisten Treg-solujen toiminta perustuu solukontaktiin ja niiden toimimattomuus voi johtaa mm. autoimmuunisairauksiin (Day ja Schultz 2014). Toinen Treg-solupopulaatio ovat indusoituvat Treg-solut (iTreg), jotka kehittyvät aktivoituneista CD4<sup>+</sup> T-soluista IL10- ja transformoiva kasvutekijä beeta (engl. transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) - sytokiinien vaikutuksesta. Indusoituvat Treg-solut eivät vaadi solukontaktia, vaan niiden toiminta perustuu sytokiineihin, jotka ohjaavat kohdesolua (Day ja Schultz 2014). Luonnollisten Treg-solujen kehittymiseen ja indusoituvien Treg-solujen muodostumiseen vaaditaan ihmisillä transformoiva kasvutekijä beeta (FOXP3) - transkriptiotekijää (Akdis ja Akdis 2014). Transformoiva kasvutekijä beeta indusoi perifeeristen CD4<sup>+</sup> CD25 T-solujen muuntumisen FOXP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25 Treg-soluiksi. Hiirillä mutaatiot, jotka ovat johtaneet FOXP3 toiminnan heikkenemiseen ovat aiheuttaneet niillä Treg-solujen toiminnan heikkenemistä. Atooppista dermatiittia sairastavilla ihmisillä FOXP3<sup>+</sup> T-solu ja CD4<sup>+</sup> suhde on merkittävästi pienempi terveisiin ihmisiin verrattuna (Akdis ja Akdis 2014).

Tietyissä tilanteissa kohdatessaan spesifin antigeenin hankittu vaste ei käynnisty. Tätä kutsutaan immunologiseksi toleranssiksi. Aikuisiän immunologinen toleranssi on yksi esimerkki näistä (Day ja Schultz 2014). Laboratorio-olosuhteissa on onnistuttu indusoimaan toleranssi vierasta antigeeniä kohtaan. Vaikutus on riippuvainen annetusta antigeenimäärästä. ”Korkean vyöhykkeen” toleranssissa eläimeen injisoidaan yksittäinen korkea annos antigeeniä, joka aiheuttaa sekä T- ja B-solujen toiminnallisen paralyysin. ”Matalan vyöhykkeen” toleranssissa eläimeen injisoidaan useaan kertaan alhainen määrä antigeeniä, joka johtaa T-solutoleranssiin (Day ja Schultz 2014). T-solutoleranssi johtaa yleensä samalla B-solutoleranssiin T-soluriippuvaisen aktivaation epäonnistuessa (Day ja Schultz 2014). Myös Treg-soluilla on rooli toleranssin muodostumisessa. Oraalisessa toleranssissa systeeminen immunisaatio epäonnistuu sellaisella antigeenillä, joka on aiemmin päätynyt eläimeen oraalista

reittiä, eli suun kautta. Oraalisen toleranssin takia, eläin ei reagoi normaalissa tilanteessa ruoka-ainemolekyyleihin, eikä suoliston normaaliin mikrobistoon (Day ja Schultz 2014). Oraalisen toleranssin syntyä on tutkittu runsaasti. Sen syntyyn vaikuttaa mm. reitti, jonka kautta antigeeni imeytyy suoliston limakalvon läpi. Ne antigeenit, jotka aiheuttavat aktiivisen vasteen imeytyvät yleensä M-solujen kautta, jotka sijaitsevat suoliston Peyerin levyjen päällä (Day ja Schultz 2014). Ne antigeenit, joita vastaan kehittyy toleranssi imeytyvät yleensä suoraan enterosyyttien, eli ohutsuolen epiteelisolujen läpi. Toleranssi ei kuitenkaan yleensä ole täydellinen, sillä eläimistä löytyy monesti alhaisia määriä IgG- tai IgA- vasta-aineita kyseisiä antigeenejä vastaan (Day ja Schultz 2014). Antigeeni, jota vastaan kehittyy toleranssi, käsitellään ja esitellään dendriittisolujen toimesta. T-solut, jotka tunnistavat esitetyn antigeenin saattavat saada signaalin, joka käynnistää niissä apoptoosin tai ne voivat muuttua anergisiksi, eli eivät aktivoidu täysin. Tärkeintä toleranssin muodostuksessa ovat kuitenkin spesifisten Treg-solujen muodostus (Day ja Schultz 2014). Oraalisen toleranssin lisäksi on havaittu, että myös muilla limakalvoilla on rooli toleranssin muodostumisessa. Esimerkiksi nenän limakalvon läpi kulkevan antigeenin, on havaittu muodostavan tehokkaamman systeemisen toleranssin pienemmällä antigeenimäärällä (Day ja Schultz 2014).

## **2.2 Atooppinen dermatiitti**

Atooppinen dermatiitti, eli atooppinen ihotulehdus on yleinen koirilla esiintyvä allerginen ihotulehdus, jonka syntyyn liittyy perinnöllinen alttius sekä useimmiten IgE-vasta-aineiden muodostus ympäristön allergeeneja vastaan (Marsella ym. 2012, Hensel ym. 2015). Yleisimmät atooppista dermatiittia aiheuttavat allergeenit koirilla ovat pölypunkit, varastopunkit ja eri siitepölyt (Olivry ym. 2010). Jopa 3-15% koirapopulaatiosta kärsii atooppisesta dermatiitista ja jopa 58%:lla iho-oireilevista koirista diagnosoidaan atooppinen dermatiitti (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Kliiniset oireet vaihtelevat mm. perinnöllisten tekijöiden, ihomuutosten laajuuden, sairauden vaiheen sekä sekundaaristen infektioiden perusteella (Hensel ym. 2015).

Sairastumisikä on tyypillisesti 6 kuukauden ja 3 vuoden välillä (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Ensimmäinen oire, joka huomataan atooppisilla potilailla on yleensä kutina, jonka seurauksena koira raapii, nuolee, hankaa tai puree kutiavia ihoalueita (Zur ym. 2002). Riippuen

oireita aiheuttavasta allergeenista, kutina voi olla kausittaista (siitepöly) tai jatkuvaa (pölypunkit). Alkuun kutinaa voi esiintyä ilman ihomuutoksia tai ihossa voi esiintyä punoitusta tai pieniä kohoavia näppylöitä (papula) (Zur ym. 2002). Yleisimmät alueet, joissa esiintyy ihomuutoksia ovat suunpielet, silmänympärykset, korvat, mahanalus, kainalot, kyynärtaiteet, nivuset, perineaalialue, raajojen distaaliset osat sekä varvasvälit (Griffin ja DeBoer 2001). On kuitenkin havaittu rotujen välisiä eroja ihomuutosten sijainnissa (Hensel ym. 2015). Myöhemmässä vaiheessa ilmaantuu usein toissijaisia ihomuutoksia raapimisen ja sekundaaristen tulehdusten takia. Yleisiä sekundaarisia ihomuutoksia ovat karvanlähtö, ihon naarmut, ihon jäkälöityminen (lichenifikaatio), lisääntynyt pigmentti (hyperpigmentaatio) ja rupimuodostus (Hensel ym. 2015). Kliinisten löydösten tulkinnassa voi työkaluna käyttää Favrotin kriteereitä. Sitä kehitettäessä on käytetty suuria määriä atopiapotilastapauksia, joiden avulla on tilastollisten analyysien avulla pystytty arvioimaan mitkä kliiniset oireet yhdistyvät parhaiten atooppisen dermatiitin kanssa. Työkalua käytetään enimmäkseen tutkimuksissa ja sitä ei tulisi käyttää yksinään atooppisen dermatiitin diagnosointiin (Favrot ym. 2010).

Favrot ym. (2010) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että ensimmäiset oireet ilmaantuivat 68%:lla koirista alle 3 vuotiaina. Suurin osa koirista elivät sisätiloissa, viettäen suurimman osan ajastaan talon sisällä. Kolmellakymmenelläviidellä prosentilla koirista oireet joko lievenivät tai pahenivat niiden vaihtaessa ympäristöä. Kahdellakymmenelläneljällä prosentilla koirista oireet pahenivat tietyssä vuodenaikana (Favrot ym. 2010). Ensimmäinen havaittava oire koirilla oli yleensä pruritus, eli kutina, joka vastasi suurimmalla osalla hyvin glukokortikoidihoitoon. Allergisilla koirilla esiintyi yleensä sekundaarisia bakteerien tai hiivan aiheuttamia ihotulehduksia sekä korvatulehduksia (Favrot ym. 2010). Kyseinen tutkimus osoitti, että yleisimmät oireilevat ihoalueet olivat varvasvälit, kainalot, vatsan alus ja korvalehdet (Favrot ym. 2010).

Anturaniemi ym. (2017) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että omistajien ilmoittamia allergisia/atooppisia iho-oireita esiintyi eniten länsiylämaanterriereissä, bokseissa, englanninbulldoggeissa, dalmatialaisissa, ja ranskalaisissa bulldoggeissa. Riski omistajien ilmoittamille allergisille/atooppisille iho-oireille Fédération Cynologique Internationale (FCI) rotujen keskuudessa oli korkein ryhmässä 3 (terrierit) ja ryhmässä 6 (hajukoirat ja niiden lähisukua olevat rodut) ja alhaisin ryhmässä 5 (spitz) ja ryhmässä 10 (opaskoirat) verrattuna

sekarotuisiin koiriin (Anturaniemi ym. 2017). Tutkimuksessa tutkittiin ympäristön vaikutusta atooppisen dermatiitin syntyyn koirilla. Tuloksissa havaittiin, että omistajien ilmoittamia allergisia/atooppisia iho-oireita esiintyi vähemmän koirilla, jotka asuivat toisten koirien kanssa; koirilla, jotka olivat syntyneet omistajaperheessä ja koirilla, jotka asuivat omakotitalossa. Näiden tekijöiden katsottiin olevan suojelevia tekijöitä (Anturaniemi ym. 2017). Puhdas koti ja koirat, joilla oli >50% valkoinen turkki oli positiivisesti assosioitu omistajien ilmoittamien allergisten/atooppisten iho-oireiden kanssa (Anturaniemi ym. 2017). Keski-ikä eläinlääkärin diagnosoimilla atoopikoilla oli 4.6 vuotta ( $\pm 2.96$ ). Eläinlääkärin diagnosoimilla atoopikoilla havaittiin, että koiran syntyminen omistajaperheessä ja koiran asuminen muiden koirien kanssa olivat suojelevia tekijöitä (Anturaniemi ym. 2017). Toisaalta koirilla, joilla oli >50% valkoinen turkki, iällä ja emän atopiahistorialla oli positiivinen assosiaatio eläinlääkärin diagnosoiman atooppisen dermatiitin kanssa (Anturaniemi ym. 2017). Anturaniemi jne. (2017) tekemä tutkimus on havaintotutkimus, joten ympäristötekijöiden ja omistajien ilmoittamien allergisten/atooppisten iho-oireiden assosiaatioiden syy-yhteyttä ei pystytty vahvistamaan. Suurin osa assosiaatioista ovat kuitenkin yhtenäisiä aiempien ihmisillä ja koirilla tehtyjen tutkimusten tulosten kanssa (Anturaniemi ym. 2017).

## **2.2.1 Atooppisen dermatiitin patofysiologia**

Allergiset reaktiot johtuvat yleensä liioitellusta ja haitallisesta immuunivasteesta yleensä haitatonta antigeeniä, eli allergeenia vastaan (Loewenstein ja Mueller 2009). Atooppisen dermatiitin patogeneesi on erittäin monimuotoinen ja se on riippuvainen sekä geneettisistä, että ympäristöllisistä tekijöistä (Marsella ym. 2012). Tutkimusten mukaan koirien ja ihmisten atooppinen dermatiitti ovat kliinisesti ja immunologisesti erittäin samankaltaisia (Keppel ym. 2008). Tämänhetkinen teoria on, että tietyillä koirilla on perinnöllinen alttius herkistyä allergeeneille, varsinkin sellaisille, jotka päätyvät koiraan ihon kautta (Zur ym. 2002). Jotta atooppisen dermatiitin hoitoja voidaan kehittää, on tärkeää ymmärtää sairauden patofysiologiaa. Enemmän tutkimuksia tulisi tehdä atooppiseen dermatiittiin liittyvistä ihon suojakerroksen muutoksista; soluista, jotka ovat mukana sairauden kulussa; sekä signaaleista, jotka johtavat kutinaan ja tulehdukseen (Marsella ym. 2012).



T-lymfosyyteillä on suuri rooli atooppisen dermatiitin patogeneesissä. Eri T-solupopulaatiot hallitsevat eri vaiheissa sairautta. Th2-solut hallitsevat atooppisen dermatiitin akuutissa vaiheessa, kun ihomuutoksia ei ole vielä havaittavissa. Th1-solut hallitsevat atooppisen dermatiitin kroonisessa vaiheessa. Tämän ajatellaan johtuvan toissijaisista ihovaurioista ja infektiosta (Marsella ym. 2012). Atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla on raportoitu Th2-vaste, jossa ihon lymfosyytit tuottavat ylen määrin IL4 mRNA:ta ja perifeerisillä veren monosyyteillä on alhainen TGF- $\beta$  mRNA-pitoisuus verrattuna terveisiin kontrolleihin (Nuttall ym. 2002). Interleukiini 4- sytokiinilla tiedetään olevan merkittävä rooli IgE-vastaa-ainesäätelystä (Marsella ym. 2012). Kliininen toleranssi terveillä yksilöillä näyttää liittyvän TGF-  $\beta$ - sytokiinin pitoisuuteen. Ei tosin tiedetä, onko kyseessä jokin aktiivinen mekanismi vai onko kyse immuunivasteen reagoimattomuudesta (Nuttall ym. 2002).

Gonzales ym. (2013) tekemässä tutkimuksessa selvitettiin IL31- sytokiinin roolia kutinassa ja atooppisessa dermatiitissa koirilla. Tutkimuksessa beagle-koiriin pistettiin cIL31 (engl. canine interleukin-31) eri reittejä (suonensisäisesti, ihonalaisesti ja ihoon). Tutkimuksessa havaittiin, että IL31 aiheutti voimakasta kutinaa koirilla, jotka olivat saaneet IL31 pistoksen verrattuna kontrolliryhmään. Samassa tutkimuksessa havaittiin, että 57%:lla atooppista dermatiittia sairastavista koirista esiintyi suurempia määriä IL31:ä verrattuna terveisiin yksilöihin (Gonzales ym. 2013). Tulokset viittaavat siihen, että IL31:a on merkittävä rooli allergisessa kutinassa, kuten atooppisessa dermatiitissa (Gonzales ym. 2013).

Ihon suojakerroksen toiminnan heikentyminen voi mahdollisesti johtaa antigeenien lisääntyneeseen pääsyyn ihon läpi, jolloin antigeenit pääsevät sitoutumaan antigeenejä esittelevien solujen, kuten Langerhansin solujen pinnalla oleviin IgE-vasta-aineisiin (Loewenstein ja Mueller 2009). Ei tiedetä, mikäli ihon suojakerroksen toiminnan heikentyminen on ensisijaista vai toissijaista atooppisessa dermatiitissa tai kumpaakin (Ozmen ja Marsella 2014). Tutkimukset ovat osoittaneet, että atooppista dermatiittia sairastavien koirien ihossa on sekä ultrarakenteellisia että toiminnallisia muutoksia (Marsella ja Samuelson 2009, Shimada ym. 2009). Ihon mikroskooppiset muutokset atooppisilla koirilla ovat tutkimusten mukaan havaittavissa myös niillä ihoalueilla, joissa ei esiinny silmännähtäviä ihomuutoksia (Marsella ja Samuelson 2009, Shimada ym. 2009). Kyseisiä mikroskooppisia muutoksia ovat mm. epidermisen soluvälien laajeneminen sekä keramidien väheneminen. Tutkimuksissa

kyseiset muutokset pahenivat koiran altistuessa allergeenille sekä silminnähtävien ihomuutosten muodostuessa (Marsell ja Samuelson 2009, Shimada ym. 2009).

Keratinosyytit ovat tärkeimpiä soluja ihon suojakerroksessa. Kypsyessään keratinosyytit keräävät keratiinia ja lipidejä kuten kolesterolia, vapaita rasvahappoja sekä keramideja. Siirtyessään syvemmistä ihokerroksista uloimpaan, keratinosyytit muodostavat tiheän proteiini-lipidiesteen, joka estää haitallisten aineiden pääsyn ihon läpi (Marsella ym. 2012). Atooppista dermatiittia sairastavilla ihmisillä on havaittu keratinosyyttien heikentynyttä toimintaa (Marsella ym. 2012).

Tuoreissa tutkimuksissa ihmisillä on havaittu, että adaptiivisten lymfosyyttien lisäksi on olemassa toinen solupopulaatio, nk. luontaiset lymfosyytit (engl. innate lymphoid cells, ILC), jotka ajavat tyypin 2 tulehdusvastetta. Niitä pidetään adaptiivisia Th-soluja vastaavina luontaisen immunitetin soluina (Gurram ja Zhu 2019). Tähän mennessä on havaittu kolme eri ILC-soluryhmää, joista ILC2-solut tuottavat tyypin 2 tulehdusvasteen sytokiineja IL4:ää, IL5:ää, IL13:a ja IL9:ää. Uusien löydösten valossa perinteinen näkemys dendriittisolu-Th2-solu keskeisestä tapahtumaketjusta on muuttunut ILC2-dendriittisolu-Th2-solu keskeiseksi tapahtumaketjuksi. Epiteelisolujen altistuessa allergeeneille ne erittävät useita eri sytokiineja, joista IL33, IL25 ja TSPL (engl. thymic stromal lymphopoietin) aktivoivat ILC2-soluja (Gurram ja Zhu 2019). Luontaiset lymfosyytti 2- solut vastaavat myös ihon suojakerroksen hermosolujen erittämään neuromediini U neuropeptidiin (NMU). Luontaiset lymfosyytti 2- solut tukevat naiivien CD4+ T-solujen erilaistumista Th2-soluiksi joko erittämiensä sytokiinien avulla tai esittelemällä antigeenin naiiville T-solulle. Sekä ILC2-solujen ja epiteelisolujen erittämät sytokiinit aktivoivat myös dendriittisoluja, jotka tukevat CD4+ T-solujen erilaistumista Th2-soluiksi. Sekä Th2-solut ja ILC2-solut voivat näin ollen aktivoida tyypin 2 tulehdusvasteen (Gurram ja Zhu 2019).

Yksinkertaistettuna atooppisen dermatiitin patogeneesi alkaa sillä, että koira altistuu ihon välityksellä allergeenille. Ihon suojaeste on mahdollisesti ennen tapahtumaa jo heikentynyt, joka helpottaa allergeenin pääsyä ihon läpi (Marsella ym. 2012). Naiivit Langerhansin solut pyydystävät, prosessoivat ja esittelevät kyseisen allergeenin MHC-kompleksien välityksellä

naiiveille Th-soluille ja ohjaavat niitä Th2-vastetta kohti. Luontaiset lymfosyytti 2- ja Th2-solut tuottavat mm. IL4- ja IL13- sytokiineja, jotka stimuloivat B-soluja muodostumaan IgE-vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi (Marsella ym. 2012, Gurram ja Zhu 2019). Aktivoituneet Th2-solut vaeltavat ihoon ihon solujen erittämien kemokiinien houkuttelemina. IgE sitoutuu soluihin, joiden pinnalta löytyy Fcε-reseptoreita. Koiran altistuessa uudelleen samalle allergeenille epidermaaliset Langerhansin solut, joiden pinnalla on sitoutuneena antigeenispesifi IgE, sitovat tehokkaasti allergeenin, prosessoivat sen ja vaeltavat ihon dermikseen. Kyseiset Langerhansin solut esittelevät allergeenin Th-soluille ja ohjaavat niitä edelleen Th2- vastetta kohti (Marsella ym. 2012). Allergeenit voivat uudelleenaltistuksen yhteydessä myös ristisitoa ihonsisäisten mastsolujen pinnalla olevia IgE-vasta-aineita, jolloin mastsoluista vapautuu eri inflammatorisia tekijöitä kuten histamiinia (Marsella ym. 2012). Raapiminen, *Staphylococcus spp.*, *Malassezia sp.*, mikrobiksiinit, sekä ympäristön allergeenit aktivoivat keratinosyyttejä ja immuunijärjestelmän soluja tuottamaan proinflammatorisia sytokiineja ja kemokiineja, jotka ohjaavat vastetta Th1 suuntaan. Th1-solut tuottavat sytokiineja kuten IFN-γ:aa, joka aktivoi monosyyttejä. Aktivoituneet keratinosyytit, makrofagit ja mastsolut erittävät entistä enemmän proinflammatorisia sytokiineja. Kaiken tämän seurauksena epidermis paksuuntuu ja heikentyy entisestään, joka edesauttaa allergeenien pääsyä ihon läpi entisestään (Marsella ym. 2012).

Krooninen kutina on yksi pääoireista atooppisessa dermatiitissa ja sitä voi olla erittäin hankala hallita. Kutina johtaa raapimiseen aiheuttaen ihovaurioita, pahentaen ihon suojakerroksen toimintahäiriötä ja ihotulehdusta (Trier ja Kim 2018). Raapiminen stimuloi myös kutinaa indusoivien tekijöiden, pruritogeenien vapautumista. Pruritogeenit vaikuttavat suoraan tiettyihin sensorisiin neuroneihin, pruriseptoreihin, pahentaen kutinan tunnetta. Mastsolujen erittämä histamiini oli yksi ensimmäisistä havaituista pruritogeenistä. Histamiini aktivoi histamiini-1- reseptorin (H1R) sensorisissa neuroneissa aiheuttaen voimakasta kutinaa (Trier ja Kim 2018). Histamiini-1-reseptorin antagonistien on kuitenkin havaittu olevan tehottomia kroonisen kutinan hoidossa. Tämän takia on päädytty tutkimaan muita pruritogeeniä, kuten sytokiineja. Yksi näistä tutkituista sytokiineista on jo aiemmin mainittu IL31. Interleukiini-31 pystyy suoraan stimuloimaan sensorisia neuroneita aiheuttaen kutinaa (Trier ja Kim 2018). Atooppisilla potilailla on myös havaittu ihon ylihermottomista ja tuoreen tutkimuksen mukaan IL31 voi mahdollisesti edesauttaa sitä (Feld ym. 2016). Näin ollen IL31 saattaa suoran

neuronivaikutuksen lisäksi toimia neuronien kasvutekijänä lisäten neuronien herkkyyttä ja näin ollen kutinaa (Trier ja Kim 2018).

Ihon suojakerroksen vaurioituessa, esimerkiksi raapimisen takia, keratinosyyteistä vapautuu TSLP:ä ja IL33:a, jotka ovat tärkeitä tyypin 2 tulehdusvasteen käynnistämisessä. Kyseiset sytokiinit lisäävät Th2-solujen, ILC2-solujen ja basofiilien määrää tulehtuneessa ihossa ja vaikuttavat suoraan sensorisiin neuroneihin pahentaen kutinaoireita (Trier ja Kim 2018). Th2-solujen tuottama IL4, sekä ILC2-solujen ja basofiilien tuottama IL13 aktivoivat suoraan sensorisia neuroneita IL4R $\alpha$  –reseptorin välityksellä. Tutkimuksissa ihmisillä on havaittu, että kyseiset sytokiinit eivät aiheuta tehokkaasti akuuttia kutinaa, mutta lisäävät sensoristen neuronien herkkyyttä muille pruritogeeneille, kuten histamiinille, IL31:lle ja TSLP:lle (Trier ja Kim 2018). On havaittu, että IL4:n ja IL13:n signaalireitit sensorisissa neuroneissa ovat riippuvaisia janus-kinaasista (JAK), erityisesti JAK1:stä. Atooppisen dermatiitin hiirimalleissa JAK1-geenin hiljentämisen on havaittu vähentävän kroonisen kutinan kehittymistä (Trier ja Kim 2018).

### **2.2.2 Atooppisen dermatiitin diagnosointi**

Atooppisen dermatiitin diagnosointi on monivaiheinen, eikä siihen ole olemassa diagnostista testiä vaan diagnoosi on kliininen. Aluksi on suljettava pois muut ihosairaudet, joiden oireet muistuttavat atooppisen dermatiitin oireita sekä mahdolliset atooppisen dermatiitin oireita pahentavat sairaudet (Hensel ym. 2015). Atooppisen dermatiitin erotusdiagnooseihin kuuluvat ruoka-aineallergia, mikrobien aiheuttamat ihotulehdukset, ulkoloiset, sekä harvinaisempina hypotyreoosi ja uudismuodostumat. Poissulkeminen perustuu potilaan sairaushistoriaan, yleistutkimukseen ja diagnostisiin testeihin (Hensel ym. 2015). Yleisimpiä diagnostisia testejä ovat ihoraapenäytteet, karvanäytteet, hilsenäytteet, sekä ihon ja korvien solunäytteet. Diagnostiikassa on tärkeää katsoa kokonaisuutta, sillä yksittäiset tulokset voivat olla harhaanjohtavia (Hensel ym. 2015).

Ulkoloiset poissuljetaan tai diagnosoidaan diagnostisin testein ja/ tai loishoitokokeilulla. Mahdollisia ulkoloisia, jotka voivat aiheuttaa kutinaa ovat mm. hilsepunkit, sikaripunkit ja

syhyhypunkit. Kyseiset tartunnat voivat olla myös samanaikaisesti atooppisen dermatiitin kanssa ja pahentaa oireita (Hensel ym. 2015). Stafylokokki-infektiot ja hiivan (*Malassezia*) ylikasvu pahentavat usein toissijaisena atooppisen dermatiitin oirekuva. *Staphylococcus pseudintermedius*-bakteerin aiheuttama ihotulehdus on yleinen atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla (Hensel ym. 2015). Stafylokokkien aiheuttama pyoderma (märkäinen ihotulehdus) on useimmissa tapauksissa sekundaaritulehdus, joka on saanut alkunsa kutiavasta ihosta (Hensel ym. 2015).

Kutiavilla potilailla tulisi myös poissulkea tai diagnosoida ruoka-aineyleihkerkkyys 6-8 viikkoa kestävällä eliminaatiodieetillä ja sitä seuraavalla ruoka-aine provokaatiolla (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Ruoka-aineisiin liittyvä kutina voi syntyä kahdella eri mekanismilla. Toinen reaktio on immuunivälitteinen (ruoka-aine yliherkkyys) ja toinen on ei-immuunivälitteinen (ruoka-aine intoleranssi) (Hillier ja Griffin 2001). Ruoka-aineyleihkerkkyyttä ja atooppista dermatiittia on mahdoton erottaa oireiden perusteella. Ruoka-aineyleihkerkkyys voi myös olla samanaikaisesti atooppista dermatiittia sairastavalla ja pahentaa oirekuva (Hillier ja Griffin 2001). Ruoka-aineyleihkerkkyys aiheuttaa yleensä mahdollisten ihomuutosten lisäksi mahasuolikanavan oireita kuten ripulia, oksentelua ja suoliston lisääntyntä liikehdintää (Favrot ym. 2010).

Joillakin potilailla voi esiintyä atopian kaltaista dermatiittia (engl. atopic-like dermatitis), joka on kliinisesti identtinen atooppisen dermatiitin kanssa. Atopian kaltaisessa dermatiitissa diagnostisissa testeissä ei havaita kiertäviä tai ihossa olevia antigeenispesifiä IgE-vasta-aineita ympäristöllisille tai muille allergeeneille (Marsella ym. 2012). Tämä ei kuitenkaan poissulje ympäristöllisten allergeenien tai muiden allergeenien osallisuutta patogeneesissä. Allergeenispesifejä IgE-vasta-aineita ei vain havaita yleisimpiä testattuja allergeeneja vastaan. Atopian kaltainen dermatiitti saattaa edeltää atooppista dermatiittia ennen allergeeneille herkistymistä (Marsella ym. 2012).

On tärkeää tiedostaa, että allergeenispesifejä IgE-vasta-aineita voidaan havaita sekä atooppista dermatiittia sairastavilla, että kliinisesti terveillä koirilla. Tästä voidaan päätellä, että atooppisen dermatiitin tautimekanismi ei perustu ainoastaan IgE-vasta-aineiden vapautumiseen vaan myös

muihin tekijöihin (Marsella ym. 2012). IgE-vasta-aineiden mittaaminen ei auta erottamaan niitä koiria, jotka tulevat sairastumaan atooppiseen dermatiittiin niistä, jotka eivät tule sairastumaan (Marsella ym. 2012).

Monet tekijät vaikuttavat siihen tarvitaanko allergiatestiä, kun on päädytty atooppisen dermatiitin diagnoosiin. Allergiatesti tehdään yleensä potilaille, joille aloitetaan siedätyshoito. Allergiatesteinä käytetään ihonsisäistä allergiatestiä (engl. intradermal test, IDT) tai allergeenispesifistä IgE - serologiatestiä, eli vasta-ainetestiä (engl. allergen specific IgE serology testing, ASIS). Testejä käytetään pääsääntöisesti tunnistamaan oireita aiheuttava(t) allergeeni(t), jotta voidaan räätälöidä potilaalle sopiva allergeenispesifi immunoterapia (engl. allergen-specific immunotherapy, ASIT) (Day ja Schultz 2014). Tutkimusten mukaan siedätyshoidon onnistumisessa ei ole eroa valitessa allergeeneja IDT:n tai ASIS:n tulosten perusteella (Loewenstein ja Mueller 2009). On erittäin tärkeää valita sopivat allergeenit testiin ja valita oikea ajankohta suorittaa testi mikäli potilaalla on kausittaiset allergiaoireet, jotta saadaan luotettavat testitulokset. Eri maantieteellisillä alueilla voi esiintyä eri allergeeneja, jolloin juuri sen alueen allergeenit on hyvä sisällyttää testiin (Hillier ja DeBoer 2001). Koska myös kliinisesti terveillä koirilla voi esiintyä positiivisia reaktioita testeissä, ei testiä tulisi käyttää yksinään atooppisen dermatiitin diagnosoimiseen. Myös tulkitessa allergiatestien tuloksia, tulisi potilaan kliininen historia ja oireiden kausittaisuus ottaa huomioon (Mueller 2019). Testeissä voi myös kliinisesti sairailta esiintyä negatiivisia tuloksia. Näissä tapauksissa kyseessä voi olla atopian kaltaisesta dermatiitista, jolloin kiertäviä IgE-vasta-aineita ei voida havaita testeissä (Marsella ym. 2012, Santoro 2019).

Intradermaalisessa tesissä käytetään samoja allergeeniuutteita kuin itse siedätyshoidossa, mutta testiä varten allergeeniuutteet laimennetaan (Hillier ja DeBoer 2001). Allergeeniuute laimennetaan joko itse tiivisteestä testiin sopivaksi tai laimennos ostetaan valmiina. Laimennoksia ei ole standardisoitu, mutta niistä löytyy yleisesti käytettyjä suosituksia kirjallisuudesta. Intradermaalisen testin voi tehdä potilaalle sen ollessa rauhoitettuna tai ilman. Yleensä rauhoitusta käytetään toimenpiteen helpottamiseksi (Hillier ja DeBoer 2001). Ihonsisäiset injektiot laitetaan yleensä rintakehän lateraalipuolelle karvanajon jälkeen. Ihoaluetta ei pestä eikä desinfioida. Injektioalueet merkitään rintakehään n. 3 cm:n etäisyydeltä toisistaan (Hillier ja DeBoer 2001). Yleensä jokaista allergeeniliuosta injisoidaan 0.05-0.1ml

ihonsisäisesti ja testitulos arvioidaan 15-30 min kuluttua injektiosta (Hubbard ja White 2011). Jokainen injektiokohta verrataan positiiviseen kontrolliin (histamiinifosfaatti) ja negatiiviseen kontrolliin (natriumkloridi ja fosfaatti). Tulos voidaan arvioida subjektiivisesti tai objektiivisesti (Hubbard ja White 2011). Subjektiivisessa arvioinnissa katsotaan punoittavan ihoalueen kokoa ja/tai värin intensiivisyyttä sekä turvotusta, kun taas objektiivisessa arvioinnissa katsotaan ainoastaan punoittavan ihoalueen läpimittaa. Mitään merkittävää eroa ei olla huomattu näiden kahden metodin välillä (Hubbard ja White 2011). Tulos on objektiivisessa arvioinnissa positiivinen, kun muodostunut ihoreaktio on saman kokoinen tai suurempi kuin negatiivisen ja positiivisen kontrollin ihoreaktion välisen etäisyyden puolitie tai ihoreaktion läpimitta on 3 mm suurempi kuin negatiivinen kontrolli. Arvioinnissa positiivinen kontrolli määritellään 4: äksi ja negatiivinen kontrolli 0: aksi. Reaktion katsotaan olevan positiivinen, mikäli kohouma luokitellaan 2: eksi, eli muodostunut ihoreaktio on saman kokoinen kuin negatiivisen ja positiivisen kontrollin ihoreaktion välisen etäisyyden puolitie tai suurempi (Hillier ja DeBoer 2001).

Lääkkeet, jotka voivat estää inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista, voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia IDT testissä. Glukokortikoidit,  $\beta_2$ -adrenergiset agonistit ja bronkodilataattorit voivat näin ollen vaikuttaa IDT:n tuloksiin ja niitä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää tietyn ajan ennen testin suorittamista (Hillier ja DeBoer 2001). On huomattu, että ketokonatsoli, välttämättömät rasvahapot, siklosporiini, eikä oklasitinibi vaikuta huomattavasti IDT:n tuloksiin (Hensel ym. 2015). Oksimorфонia, ketamiinia/diatsepaamia, asepromatsiinia tai morfiinia ei tulisi käyttää koiran rauhoittamiseen, sillä ne voivat vaikuttaa tuloksiin. Ksylatsiinia, hydrokloridia, medetomidiniä, tiletamiinia/tsolatsepaamia, halotaania, isofluraania ja metoksifluraania voi käyttää turvallisesti ilman että ne vaikuttavat testin tuloksiin (Hillier ja DeBoer 2001). Propofolin käytöstä on eriäviä tutkimustuloksia. Yhdessä tutkimuksessa propofolin käyttö atooppista dermatiittia sairastavalla koiralla vähensi histamiinireaktiota, kun taas tuoreemmassa tutkimuksessa se aiheutti reaktioiden voimistumisen IDT:ssä (Kennis ym. 1998, Graham ym. 2003).

Vaikka IDT on eniten käytetty diagnostinen menetelmä dermatologien keskuudessa, on ASIS menetelmällä monta etua IDT:iin verrattuna. Allergeenispesifistä IgE - serologiatestiä varten potilasta ei tarvitse rauhoittaa, siinä ei vaadita useita injektioita, menetelmää käytettäessä

karvoja ei tarvitse poistaa ihoalueelta ja myös riski sille, että anti-inflammatoriset/antipruriittiset lääkkeet vaikuttavat testituloksiin, ovat pienemmät. Toisaalta ASIS mittaa ainoastaan kiertäviä allergeenispesifejä IgE- vasta-aineita, eikä ota huomioon muita allergisia vasteita. Se myös antaa usein vääriä positiivisia tuloksia (Marsella ym. 2012).

Intradermaalinen testi ja allergeenispesifi IgE - serologiatesti eivät ole standardoituja testejä ja epäillään, että vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia tuloksia ilmenee. Tämä voi johtua huonosta tekniikasta, allergeeniuutteiden sisällön vaihtelevuudesta, liian suuresta/pienestä allergeenipitoisuudesta testissä, lääkkeiden yhteisvaikutuksista, vääristä allergeenivalinnoista, subkliinisestä yliherkkyydestä tai siitä että eläimellä on atopian kaltainen dermatiitti (Hensel ym. 2015). Tulevaisuudessa olisi tärkeää määritellä koirien tärkeimmät allergeenit, sekä standardisoida allergeeniuutteet, IDT-tekniikka ja tulosten tulkinta (Hillier ja DeBoer 2001).

### **2.2.3 Atooppisen dermatiitin oireenmukainen hoito**

Atooppisen dermatiitin oireenmukaiseen hoitoon kuuluvat allergeenin välttäminen; sekundaaristen tulehdusten hoito; shampoopesut; paikalliset ja systeemiset kutinaa hillitsevät lääkkeet kuten oklasitinibi, lokivetmabi, glukokortikoidit ja/tai siklosporiini; välttämättömät rasvahapot ja antihistamiinit (Loewenstein ja Mueller 2009). Oklasitinibi ja lokivetmabi ovat uusimmat lääkkeet atooppisen dermatiitin oireenmukaiseen hoitoon (Gedon ja Mueller 2018).

Bakteeri- ja hiivatulehdukset diagnosoidaan ihon sytologisen näytteen perusteella. Mikrobin lukumäärällä ei ole merkitystä, sillä myös vähäiset määrät voivat aiheuttaa oireita, mikäli koiralla on yliherkkyys niitä kohtaan (Olivry ym. 2010). Myös mikrobin tuottamat superantigeenit tai toksiinit voivat aiheuttaa pienissä määrissä oireita (Olivry ym. 2010). Tulehdukset hoidetaan yleensä paikallisvalmisteella ja tarvittaessa myös suun kautta annettavalla valmisteella (Olivry ym. 2010). Paikallisten antiseptisten aineiden käyttöä suositellaan käytettävän joko yksin tai systeemisten antimikrobiaalisten lääkkeiden kanssa (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Antiseptiset valmisteet ehkäisevät myös tulehdusten uusiutumista, joka on tavallista atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla (Saridomichelakis



ja Olivry 2016). Ihon pesu viikoittain herkälle iholle sopivalla shampoolla auttaa puhdistamaan ihon pinnan allergeeneistä ja kosteuttaa ihoa (Olivry ym. 2010).

Mikäli kutina-alueet ovat paikannettavissa voidaan ihoalueisiin käyttää paikallisia glukokortikoidivalmisteita. Yksi tällä hetkellä yleisimmin käytetty paikallinen glukokortikoidivalmiste on hydrokortisoniaseponaatti (Cortavance). Nuttall ym. (2009) tekemässä tutkimuksessa todettiin, että hydrokortisoniaseponaatti lievittää paikallisia atooppiseen dermatiittiin liittyviä iho-oireita tehokkaasti. Hoidon aikana koirilla ei havaittu systeemioireita (Nuttall ym. 2009). Yleisimmät haittavaikutukset pitkäaikaisen paikallisen glukokortikoidivalmisteen käytössä ovat ihon oheneminen, mustapäät ja miliat (Olivry ym. 2010). Vaihtoehtoisesti voi käyttää takrolimuusivalmistetta, jonka teho on parempi pitkäaikaisessa käytössä, koska vaikutus alkaa hitaasti (Santoro 2019). Takrolimuusi 0.1%-voide on todettu tutkimuksissa turvalliseksi, mutta se voi joillakin koirilla aiheuttaa hieman ihoärsytystä (Santoro 2019).

Mikäli kutinaoireita päädytään hoitaa systeemisellä lääkityksellä, ovat vaihtoehtoina glukokortikoidit, siklosporiini, oklasitinibi ja lokivetmabi. Glukokortikoideilla ja siklosporiinilla on kutinan lievittämisen lisäksi anti-inflammatorinen teho. Pitkäkestoinen glukokortikoidihoito on haittojen ja muiden turvallisten lääkkeiden vuoksi harvoin tarpeen (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto).

Glukokortikoideja annetaan anti-inflammatorisella annoksella 0.5-1 mg/kg 1-2 kertaa päivässä, kunnes kliiniset oireet helpottavat (Olivry ym. 2010). Oireiden tulisi helpottaa kahden viikon sisällä (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Mikäli oireet ovat todella voimakkaat tai eivät parane nopeasti voi olla tarpeellista jatkaa lääkitystä kahden viikon jälkeen alhaisimmalla annoksella ja annosvälillä, joilla oireet pysyvät hallinnassa (Olivry ym. 2010). Pitkäaikaisella glukokortikoidilääkityksellä olevia potilaita olisi hyvä monitoroida säännöllisesti (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Systeemisten glukokortikoidien käytön haittavaikutuksia ovat mm. lisääntynyt juominen, virtsaaminen ja syöminen; lisääntynyt riski virtsatietulehduksille; lihasten surkastuminen ja iatrogeeninen hyperadrenokortisismi (Olivry ym. 2010, Saridomichelakis ja Olivry 2016). Samanaikainen antihistamiinien tai

välttämättömien rasvahappojen käyttö voi vähentää tarvittavan glukokortikoidivalmisteen käytön tarvetta (Olivry ym. 2010). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää suun kautta annettavaa siklosporiinivalmistetta 5 mg/kg kerran päivässä. Hoitotulos näkyy yleensä n. 4-6:n viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (Olivry ym. 2010). Kahden viikon samanaikaisesta suun kautta annettavasta glukokortikoidilääkityksestä voi olla hyötyä (Olivry ym. 2010). Mikäli vaste on hyvä, voidaan annosta vähentää 4-6 viikkoa siklosporiinihoidon aloittamisesta niin, että sama annos annetaan joka toinen päivä tai annosta vähennetään 25% joka neljäs viikko. Tarkoituksena on löytää pienin annos, jolla oireet pysyvät hallinnassa (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Moni potilas kuitenkin vaatii 5mg/kg kerran päivässä jatkuvasti (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto). Siklosporiinin yleisiä haittavaikutuksia ovat hoidon alussa esiintyvä oksentelu ja ripulointi (Olivry ym. 2010). Siklosporiinin vaikutus näkyy glukokortikoideja hitaammin ja lääke on myös kalliimpi (Saridomichelakis ja Olivry 2016).

Oklasitinibi on selektiivinen janus-kinaasi 1 (JAK1) estäjä, joka on tehokas ja nopeasti vaikuttava lääkeaine (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Janus-kinaasi 1 on mukana IL2-, IL4-, IL6-, IL13- ja IL31- sytokiinin signaalireiteissä. Kyseisillä sytokiineilla on merkittävä rooli atooppiseen dermatiittiin liittyvässä kutinassa ja tulehduksessa. Oklasitinibi vaikuttaa edellä mainittuihin signaalireitteihin estävästi ja lievittää näin ollen allergisia iho-oireita (Gonzales ym. 2014). Lääkettä voidaan käyttää alkuun kahden viikon ajan 0.4 – 0.6 mg/kg suun kautta annettuna kaksi kertaa päivässä, jonka jälkeen annostelukertaa vähennetään yhteen kertaan päivässä (Saridomichelakis ja Olivry 2016). Ylläpitoannoksella oklasitinibin raportoidaan olevan yhtä tehokas kuin siklosporiini ja glukokortikoidit (Gedon ja Mueller 2018). Oklasitinibin vaikutus alkaa nopeammin ja ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia havaitaan vähemmän siklosporiiniin verrattuna (Gedon ja Mueller 2018). Oklasitinibiä voi käyttää sekä akuutteihin iho-oireiden pahenemisiin, että pitkäaikaisesti (Saridomichelakis ja Olivry 2016).

Lokivetmabi on koirille suunniteltu anti-IL31- monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoo valikoivasti IL31:a. Yksi ihon alle pistettävä annos, vähintään 1mg/kg (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto), vähentää atooppiseen dermatiittiin liittyvää kutinaa koirilla ainakin neljäksi viikoksi, mutta joillakin jopa kahdeksaksi viikoksi. Sen teho on verrattavissa suun kautta annosteltavaan prednisoloniin (Michels ym. 2016b). Michels ym. (2016a)

tekemässä tutkimuksessa lokivetmabi todettiin turvalliseksi, eikä se aiheuttanut allergisia reaktioita. Haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon lokivetmabi- ja plaseboryhmällä (Michels ym. 2016a).

Antihistamiinien ei ole todettu olevan tehokkaita akuuteissa iho-oireiden pahenemisissa. Antihistamiinit toimivat estämällä histamiinin sitoutumisen histamiinireseptoreihin. Akuuteissa oireiden pahenemisissa antihistamiineilla ei ole aikaa estää histamiinin sitoutumista reseptoreihinsa (Olivry ym. 2010). Antihistamiinien huono teho atooppisen dermatiitin kutinan hillitsemisessä voi myös johtua siitä, että histamiineilla ei ole suurta roolia atooppisen dermatiitin tautimekanismeissa (Santoro 2019).

Mikäli potilaan oireet yhtäkkiä pahenevat koiran oireiden jo ollessa parantumaan päin, tulisi atooppisen dermatiitin oireita pahentavat tekijät poissulkea uudestaan (Olivry ym. 2010). Näitä ovat jo aiemmin mainitut ruoka-aineallergia, sekundaariset ihotulehdukset, ulkoloiset ja muut ympäristölliset allergeenit (Olivry ym. 2010). Korva- ja ihotulehdukset ovat yleisiä atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla ja ovat yleinen syy siihen miksi kutina yhtäkkiä pahenee. Mikäli koirassa havaitaan bakteerin tai hiivan aiheuttama infektio tulisi se hoitaa (Olivry ym. 2010).

## **2.3 Siedätyshoidon immunologinen tausta**

Allergeenispesifin immunoterapian toimintamekanismi ei ole täysin tunnettu ja tutkimustulokset ovat pääsääntöisesti ihmispuolelta, kuten myös Akdis ja Akdis (2014) tekemässä tutkimuksessa. Myös tutkimustulosten vertaaminen keskenään on hankalaa, sillä allergeenivalmisteet, hoitoprotokollat, annostelureitit ja hoitovasteen arviointi ovat usein erilaisia eri tutkimuksissa (Loewenstein ja Mueller 2009). Suurimmassa osassa tutkimuksia on kuitenkin todettu, että ASIT muokkaa mm. esittelijäsolujen, sekä T- ja B-solujen vasteita (Loewenstein ja Mueller 2009). Ihmistutkimuksissa on havaittu, että mastsoluissa ja basofiileissä tapahtuu melko nopeasti poisherkestymistä, regulatoristen T- ja -B- solujen vasteet käynnistyvät, IgE- ja IgG-vasta-aineiden säätelyssä tapahtuu muutoksia, eosinofiilien ja mastsolujen määrä ja aktiivisuus vähenee limakalvoilla ja basofiilien aktiivisuus vähenee

verenkierrassa (Akdis ja Akdis 2014). Yksi tärkeimmistä tapahtumista on allergeenispesifisten T- ja B-effektorisolujen muuttuminen regulatorisiksi T-soluiksi. Regulatoriset B-solut suppressoivat, eli estävät T-effektorisolujen toimintaa tuottamiensa IL10- sytokiinien avulla ja käynnistävät IgG4-vasta-aineiden tuotannon, jotka edesauttavat toleranssin syntymistä allergeenejä vastaan (Akdis ja Akdis 2014). Regulatoriset T-solut käynnistävät IgG4-vasta-aineiden tuotannon vaikuttamalla suoraan tai välillisesti niitä tuottaviin B-soluihin, sekä suppressoivat Th2-vasteita. Sekä Treg- ja Breg-solut suppressoivat dendriittisolujen sytokiinituotantoa; Th1-, Th2- ja Th17- effektorisoluja; sekä allergeenispesifisiä IgE-vasta-aineita. Regulatoriset T- ja -B-solut vähentävät myös mastsolujen, basofiilien, eosinofiilien ja T-solujen liikkumista kudoksiin (Akdis ja Akdis 2014).

Foster ym. (2002) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että koirien pölypunkkispesifit IgE- ja totaali IgG-vasta-ainepitoisuudet nousivat ASIT:n aikana ja vähenivät kun ASIT lopetettiin. Immunoglobuliini E- ja totaali IgG-vasta-aineiden nousua havaittiin koirilla, joilla oli kohtalainen tai huono vaste immunoterapiaan verrattuna niihin, joilla oli erinomainen vaste immunoterapiaan (Foster ym. 2002). Tutkimuksissa ei ole havaittu totaali IgG-vasta-aineiden tai IgG-alaluokkien nousua koirilla, joilla on ollut hyvä vaste immunoterapiaan. Tulokset viittaavat siihen, että onnistunut immunoterapia ei välttämättä ole riippuvainen torjuvien vasta-aineiden tuotannosta (Loewenstein ja Mueller 2009).

Ihmisillä solu- ja molekyylitason muutokset, jotka tapahtuvat ASIT:n aikana voidaan jakaa neljään tapahtumaan. Ensimmäisenä mastsolujen ja basofiilien aktiivisuus ja degranulaatio, eli sisällön vapautuminen vähenee. Toiseksi alkaa allergeenispesifisten Treg- ja Breg- solujen tuotanto sekä allergeenispesifisten effektorit T-solujen suppressio (Akdis ja Akdis 2014). Kolmantena spesifisten IgE-vasta-aineiden määrä aluksi nousee, jonka jälkeen ne kääntyvät laskuun. Neljäs tapahtuma ajoittuu useamman kuukauden päähän, jolloin mastsolujen ja eosinofiilien määrä, sekä niiden välittäjäaineiden erityis vähenee (Akdis ja Akdis 2014).

Interleukiini-10 erityksellä on suuri merkitys toleranssin kehittymiseen. Sen erittyminen Treg- ja Breg-soluista lisääntyy ASIT:n aikana. Regulatoristen B-solujen erittämä IL10 estää proinflammatoristen sytokiinien toimintaa ja tukee Treg-solujen erilaistumista. Terveillä

yksilöillä IL10:ä tuottavat Treg-solut ovat hallitsevassa asemassa, kun taas allergiaa sairastavilla yksilöillä IL4:ää tuottavia T-soluja on suurempi määrä (Akdis ja Akdis 2014). Siedätyshoito lisää IL10:n eritystä myös dendriittisoluista, monosyyteistä ja makrofageista, joka vuorollaan lisää IL10:ä tuottavien Treg-solujen määrää (Keppel ym. 2008). Varsinkin dendriittisoluilla on tärkeä rooli Treg-solujen muodostumisessa (Loewenstein ja Mueller 2009). Epäkypsät dendriittisolut fagosytoivat allergeenejä ja liikkuvat paikalliseen imusolmukkeeseen, jossa ne saavat aikaan T-soluvälitteisen toleranssin kehittymisen (Loewenstein ja Mueller 2009). Dendriittisolujen kypsyys vaikuttaa niiden aiheuttamaan vasteeseen (Loewenstein ja Mueller 2009).

Keppel ym. (2008) tutkimuksessa tutkittiin Treg-solujen prosenttiosuutta terveillä ja atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla. Tutkimuksessa terveillä koirilla Treg-solujen prosenttiosuus ei vaihdellut merkittävästi vuoden siedätyshoidon aikana, kun taas siedätyshoidon saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla näkyi merkittävät muutokset Treg-solujen prosenttiosuuksissa 6, 9 ja 12 kuukauden kohdalla. Atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla Treg-solujen prosentuaalinen keskiarvo oli alussa  $4.94 \pm 0.71$  ja lopussa  $10.86 \pm 2.73$  (Keppel ym. 2008). Samassa tutkimuksessa määritettiin seerumin IL10-pitoisuus samoissa koiraryhmissä. Terveissä koirissa ei näkynyt merkittäviä muutoksia seerumin IL10 -pitoisuudessa vuoden aikana (Keppel ym. 2008). Atopiakoirilla seerumin IL10- pitoisuus kasvoi merkittävästi 6, 9 ja 12 kuukauden kohdalla verrattuna kontrolliryhmään. Siedätyshoidon alussa seerumin IL10-pitoisuuden keskiarvo oli  $20.40 \pm 3.52$  ng/L ja lopussa  $37.26 \pm 15.26$  ng/L (Keppel ym. 2008). Atopiakoirilla näkyi myös vuoden aikana merkittävä lasku spesifisissä IgE-vasta-ainetasoissa niitä allergeeneja vastaan, jotka oli sisällytetty immunoterapiaan (Keppel ym. 2008). Keppel ym. (2008) huomasivat, että niillä koirilla, joilla perifeeristen Treg-solujen määrä ja IL10- pitoisuus kasvoi, myös kutina väheni eniten. Treg-solujen määrässä ja IL10- pitoisuudessa ei tapahtunut vastaavia muutoksia niillä koirilla, joilla kutina ei vähentynyt huomattavasti. Vasteeseen vaikutti mm. allergeenityyppi. Kutina väheni eniten immunoterapian aikana niillä koirilla, joilla esiintyi allergiaa pölypunkkeja vastaan (Keppel ym. 2008). Yleisimmät oireita aiheuttavat allergeenit niillä koirilla, joilla kutina ei vähentynyt huomattavasti olivat siitepöly, ruohot ja puut (Keppel ym. 2008).

Shida ym. (2004) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla oli matalammat IFN- $\gamma$ - ja IL4 mRNA – tasot verrattuna terveisiin kontrolleihin. Matala IFN- $\gamma$ /IL4 suhde viittaa Th2-sytokiiniprofiiliin. Siedätyshoidon jälkeen IFN- $\gamma$ -taso oli merkittävästi korkeampi kuin ennen immunoterapiaa, kun taas IL4 mRNA-tasoissa ei havaittu muutoksia (Shida ym. 2004). Edellä mainitun seurauksena IFN- $\gamma$ /IL4 suhde oli merkittävästi korkeampi immunoterapian jälkeen, kuin ennen sitä. Tulokset viittaavat siihen, että Th2-vaste on merkittävässä roolissa atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla ja immunoterapia muuttaa kyseistä vastetta Th1-vasteen suuntaan lisäämällä IFN- $\gamma$ :n eritystä (Shida ym. 2004).

Allergiset reaktiot voidaan jakaa nopeisiin ja hitaisiin vasteisiin. Pitkäkestoinen siedätyshoito on ihmisillä yhdistetty nopean ja hitaan allergisen reaktion lieventymiseen. Hitaan vasteen mekanismi on hieman erilainen mastsoluvälitteisestä nopeasta vasteesta ja vaatii eosinofiilien aktivaation ja mobilisoinnin, sekä T-solujen aktivoinnin allergeenialtistusalueella (Akdis ja Akdis 2014). Ihmisillä onnistunut siedätyshoito johtaa siihen, että kohdekudoksessa nopean ja hitaan allergisen reaktion indusointiin tarvittava allergeenipitoisuus kasvaa (Akdis ja Akdis 2014). Siedätyshoito nostaa tehokkaasti kynnystä mastsolujen ja basofiilien aktivointiin ja vähentää IgE-välitteisen histamiinin vapautumista (Akdis ja Akdis 2014).

## 2.4 Siedätyshoitomuodot

Siedätyshoito on tällä hetkellä ainoa atooppiseen dermatiittiin tarjolla oleva hoito, joka voi muuttaa sairauden patogeneesiä ja mahdollisesti parantaa sairaus (Gedon ja Mueller 2018). Siedätyshoidon onnistuminen vaihtelee, mutta n. 50 - 80% koirista hyötyy siitä jollain tavalla. Onnistuminen riippuu mm. oikeasta diagnoosista, siedätyshoitoprotokollasta, tekniikasta, sekä siedätyshoidon ohella annettavasta lääketerapiasta (Warren 2012). Siedätyshoidon tavoitteena on saada aikaan allergeenispesifi toleranssi ja stimuloida Treg-vasteita (Ozmen ja Marsella 2014). Siedätyshoito on indikoitua varsinkin silloin kun allergeenialtistusta ei pysty kunnolla välttämään, oireenmukaiset hoidot eivät toimi tai lääkkeillä on epätoivotut sivuvaikutukset (Loewenstein ja Mueller 2009). Suurin osa julkaistuista tutkimuksista ovat tulleet siihen tulokseen, että sairastumisiällä, iällä immunoterapian alkaessa, eikä sairauden kestolla ole vaikutusta ASIT:n tehokkuuteen (Loewenstein ja Mueller 2009). Vain pieni määrä

tutkimuksista ovat tulleet siihen tulokseen, että vanhempi ikä tai oireiden kesto yli 60 kuukautta vaikuttavat ASIT:n tehokkuuteen heikentävästi (Loewenstein ja Mueller 2009). Suurimmassa osassa tutkimuksista suositellaan allergiatestejä sekä ASIT-hoitoa iäkkäämmillä koirilla, sillä niillä riski kehittää uusia allergioita, jotka voivat vaikuttaa ASIT:n tehokkuuteen, on pieni (Loewenstein ja Mueller 2009). Nuorilla eläimillä riski kehittää uusia allergioita on suurempi kuin iäkkäillä koirilla (Warren 2012). Tämä on hyvä muistaa varsinkin silloin kun eläimellä, joka on aikaisemmin vastannut siedätyshoitoon, oireet pahenevat (Warren 2012). Muut atooppisen dermatiitin oireita pahentavat tekijät tulisi poissulkea uudestaan edellä mainitussa tilanteessa (Warren 2012).

Moni siedätyshoitoihin liittyvistä tutkimuksista on tehty ilman kontrolliryhmää. Tutkimuksissa on usein myös eriävät kriteerit atooppisen dermatiitin diagnostiikassa ja allergeenien valintamethodi on voinut olla erilainen eri tutkimuksissa. Samoin hoitoprotokollat ovat olleet eriäviä sillä yhtä tiettyä protokollaa ei ole olemassa ja potilaita hoidetaan yleensä vasteen perusteella (Griffin ja Hillier 2001). Edellä mainittujen tekijöiden takia tutkimustuloksia on erittäin hankalaa, ellei jopa mahdotonta verrata toisiinsa (Griffin ja Hillier 2001).

Hoidon tehokkuus mitataan yleensä kliinisellä parantumisella ja/tai siedätyshoidon ohella annettavien lääkkeiden määrän vähenemisellä (Warren 2012). Osa potilaista vastaa hoitoon 4-6:n kuukauden kohdalla, mutta monella potilaalla nähdään tuloksia vasta n. 8-12:n kuukauden kuluttua immunoterapian aloittamisesta (Mueller ja Bettenay 2001). Lopullinen vaste tulisikin arvioida vasta vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (Mueller 2019). Hoidon onnistuessa, tulisi sen suurimmalla osalla jatkua koko elämän, jotta oireet pysyvät hallinnassa ja jotta jo saavutetut hyödyt voidaan ylläpitää (Warren 2013). Joissain tapauksissa hoito voidaan lopettaa muutaman vuoden hoitojakson jälkeen ilman, että oireet palaavat (Saridomichelakis ja Olivry 2016).

Siedätyshoitoa voi antaa eri reittejä. Koirilla on tällä hetkellä käytössä sekä subkutaaninen (ihonalainen) ja sublinguaalinen (kielen alle asetettava) immunoterapia. Intralymfaattisesta (imusolmukkeen sisäisestä) immunoterapiasta on jonkin verran tutkimustuloksia, mutta se ei ole vielä yleisesti käytössä koirilla. Immuunivaste voi erota suuresti eri kudosten välillä. Varsinkin eri esittelijäsolupopulaatiot eri kudoksissa voivat vaikuttaa siedätyshoidon

onnistumiseen, kun taas eri effektorisolujen, kuten mastsolujen levinneisyys voi vaikuttaa hoidon sivuvaikutuksiin (Smarr ym. 2013). Näin ollen siedätyshoitoreitti voi vaikuttaa suuresti hoidon vasteeseen, toimivuuteen ja sivuvaikutuksiin (Smarr ym. 2013).

### **2.4.1 Subkutaaninen immunoterapia**

Ihonalaisessa immunoterapiassa potilaaseen injektoidaan asteittain suurempia määriä allergeeniuutetta, tarkoituksena parantaa jatkuvasta allergeenialtistuksesta johtuvia oireita (Keppel ym. 2008). Perinteisesti ASIT on tehty koirilla ihonalaisesti (engl. subcutaneous immunotherapy, SCIT) ja se on kaiken kaikkiaan hyvin siedetty (Ozmen ja Marsella 2014). Ihmispuolen tutkimuksissa on kiistelty siitä, mikä on maksimimäärä allergeeneja, joita voidaan käyttää SCIT:ssa. Yleinen oletamus on se, että mikäli immunoterapiassa käytetään liian montaa allergeenia, ne voivat laimentaa yksittäistä allergeenia ja näin ollen vaikuttaa tehokkuuteen (Ozmen ja Marsella 2014). Ei ole myöskään suositeltavaa käyttää sekoituksia, vaan yksittäisiä allergeeneja (Ozmen ja Marsella 2014).

Vaikka SCIT on todettu tehokkaaksi ja melko turvallisesti hoitomuodoksi, ovat jotkin omistajat vastahakoisia antamaan koirilleen jatkuvia injektioita (Ozmen ja Marsella 2014). Hoidon alkuvaiheen pistostiheys riippuu siitä, käytetäänkö vesiliukoisia vai alumiinisaosteisia allergeeniuutteita (Warren 2012). Vesiliukoiset uutteet imeytyvät nopeammin ja vaativat tiheämpää pistohoitoa kuin alumiinisaosteiset uutteet (Warren 2012).

Siedätyshoidon alussa on yleensä niin kutsuttu induktiovaihe, jossa allergeeniuutetta pistetään ihonalaisesti enenevässä määrin viikkojen tai jopa kuukausien kuluessa riippuen protokollasta, kunnes tietty allergeenipitoisuus saavutetaan (Mueller 2019). Induktiovaihetta seuraa ylläpitovaihe, jossa induktion lopussa saavutettu allergeenipitoisuus pistetään ihonalaisesti noin kuukauden välein (Mueller 2019). Pistostiheys tulisi räätälöidä potilaan tarpeen mukaan ottaen huomioon edellisen pistoksen vaste, sekä muutokset kausittaisessa allergeenikuormassa (Warren 2012). Pistostiheyttä tulisi lyhentää, mikäli potilas alkaa säännöllisesti kutiamaan ennen seuraavaa pistosta. Potilailla, joilla esiintyy jatkuvasti kutinaa pistohoidon jälkeen, tulisi annosta vähentää niin että kutinaa ei enää esiinny (Warren 2012). Päästyään ylläpitovaiheeseen



voi omistaja mahdollisuuksien mukaan itse pistää allergeeniuutteen. Omistajaa tulisi opastaa oikeasta allergeeniuutteen säilytyksestä ja pistotekniikasta (Warren 2012). Samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot voivat mahdollisesti vaikuttaa siedätyshoidon tehoon tai peittää kliiniset vasteet siedätyshoidolle. Niiden annoksia suositellaan vähentämään, mikäli mahdollista, mahdollisimman pieniksi 2 viikkoa ennen siedätyshoidon alkua (Warren 2013, Mueller 2019). Antimikrobiaalisten lääkkeiden, antihistamiinien ja välttämättömien rasvahappojen ei ole havaittu vaikuttavan siedätyshoitovasteeseen (Warren 2013).

Colombo ym. (2007) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin 27:n koiran tarvetta sekundaaristen bakteeri- ja hiivatulehdusten lääkityksiin, glukokortikoidilääkityksiin ja SCIT-hoidon sivuvaikutusten lääkityksiin 9 kuukautta kestävän siedätyshoidon aikana. Bakteerien aiheuttamien pinnallisten pyodermien takia hoidettiin 74% koirista. *Malassezia spp.*:n aiheuttaman dermatiitin takia hoidettiin 66.6% koirista (Colombo ym. 2007). *Malassezia spp.*:n tai bakteerin aiheuttaman ulkokorvatulehduksen takia hoidettiin 29.6% koirista. Koirista 29.6% tarvitsi glukokortikoidilääkityksen kliinisten oireiden kontrolloimiseksi (Colombo ym. 2007). Subkutaanisen immunoterapian aiheuttamista haittavaikutuksista kärsi 18.5% koirista. Haittavaikutuksia olivat voimakas kutina, nokkosihottuma tai angioedeema (Colombo ym. 2007).

Subkutaaninen immunoterapia on äärettömän turvallinen hoitomuoto ja vakavat sivuoireet ovat harvinaisia. Yleisin sivuoire on pistosten jälkeinen kutina, joka kestää yleensä n. 2 – 3 päivää (Warren 2013). Antihistamiinihoito n. 2 – 3 päivää ennen siedätyshoitoa auttaa yleensä tähän vaivaan. Mikäli kutinaa esiintyy joka siedätyshoidon jälkeen, tulisi allergeeniannosta vähentää (Warren 2013). Vakavia sivuoireita ovat urtikaria, angioedeema, mahasuolikanavan häiriöt, muutokset käyttäytymisessä, heikkous, letargia ja kollapsi (Warren 2013). Anafylaksia on potilailla erittäin harvinainen. Potilaan tulisi odottaa ensimmäisten pistosten jälkeen n. 30 min odotushuoneessa, jotta mahdollisiin haittavaikutuksiin voidaan reagoida nopeasti (Warren 2013).

Subkutaanisesta siedätyshoidosta on olemassa myös nopeutettu protokolla (engl. rush immunotherapy, RIT), joka tehdään klinikalla. Rush immunoterapiassa induktiovaihe kestää

yhden päivän verrattuna perinteisen subkutaanisen immunoterapian viikkojen tai kuukausien kestävään induktiovaiheeseen (Hobi ja Mueller 2014). Rush immunoterapian induktiovaiheessa allergeeniuutteita pistetään enenevässä määrin ihonalaisesti lyhyin aikavälein (Hobi ja Mueller 2014). Koirille suositellaan annettavan antihistamiinia 1-2 tuntia ennen allergeeniuutteen pistämistä (Mueller 2019). Induktiovaiheen jälkeen omistaja voi jatkaa kotona ylläpitovaihetta (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto).

Mueller ym. (2004) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin RIT:an onnistumisprosenttia ja RIT:aa verrattiin perinteiseen SCIT:aan. Tutkimuksessa 11:ä atooppista dermatiittia sairastavaa koiraa hoidettiin RIT:lla, jossa koiria pistettiin ihonalaisesti allergeeniuutteilla 30:n minuutin välein 7 tunnin ajan. Tämän jälkeen koirat kotiutettiin ja ylläpitovaihetta jatkettiin vuoden ajan (Mueller ym. 2004). Yksitoista koiraa hoidettiin perinteisellä SCIT aikataululla. Tutkimuksen aikana omistajat ja eläinlääkärit arvioivat koirien kutinaa, ihomuutoksia ja ylimääräisten lääkitysten tarvetta tietyin aikavälein. Tulosten perusteella RIT:a yhdistettiin korkeampaan onnistumisprosenttiin verrattuna perinteiseen SCIT:aan ja paranemista nähtiin jo kuuden kuukauden kohdalla (Mueller ym. 2004).

Hobi ja Mueller (2014) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin RIT:an tehokkuutta ja turvallisuutta alumiinisaostetuilla allergeeniuutteilla. Tutkimuksessa 20:a atooppista dermatiittia sairastavaa koiraa hoidettiin RIT:lla alumiinisaostetuilla allergeeniuutteilla. Tutkimuksessa havaittiin, että kutina ja lääkityksen tarve väheni huomattavasti 12 kuukauden kohdalla. Yksi koira oksensi induktiovaiheen aikana. Muilla koirilla ei havaittu haittavaikutuksia RIT:n aikana tai sen jälkeen. Tutkimuksen perusteella RIT:a alumiinisaostetuilla allergeeneilla näyttää olevan turvallinen ja tehokas hoitomuoto atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla (Hobi ja Mueller 2014).

Subkutaanisessa immunoterapiassa on sekä hyviä ja huonoja puolia. Hoito vie vähemmän aikaa kokonaisuudessaan verrattuna oireenmukaiseen hoitoon. Tämä lisää myös omistajan sitoutumista hoitoon (Griffin ja Hillier 2001). Pitkäaikaisia haittavaikutuksia liittyen SCIT:aan ei ole raportoitu. Riski lyhytaikaisille haittavaikutuksille on myös alhainen. Jotkut koirat eivät pidä suun kautta annettavista lääkkeistä, tällöin injektiohoito voi olla sopivampi.

Immunoterapia voi muuttaa sairauden kulkua pysyvästi ja johtaa paranemiseen (Griffin ja Hillier 2001). Huono puoli SCIT:ssa on, että harva koira saa hoidolla loistavan vasteen ja hoito voi tulla kalliiksi. Yleensä SCIT:n ohella koira tarvitsee myös oireenmukaista hoitoa (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto). Potilasta joudutaan pistämään. Omistaja saattaa pelätä injektioiden antamista ja jotkin koirat eivät siedä pistämistä. Omistajaa on koulutettava pistosten antoon ja omistajaa on myös tuettava hoidossa (Griffin ja Hillier 2001).

## **2.4.2 Sublinguaalinen immunoterapia**

Sublinguaalinen immunoterapia (engl. sublingual immunotherapy, SLIT) on allergeenispesifin immunoterapian muoto, jossa allergeeniuute annostellaan potilaan kielen alle pistosten sijaan (DeBoer ym. 2016). Kyseistä immunoterapiamuotoa on tutkittu myös ihmisillä ja sen on todettu olevan hyödyllinen atooppisen dermatiitin hoidossa. Sublinguaalinen immunoterapia on melko uusi hoitomuoto eläinlääketieteessä, mutta se on tähän mennessä tuottanut lupaavia tuloksia (Ozmen ja Marsella 2014). Idea hoitomuodon takana on, että suun limakalvon korkean IgE-reseptoriaffiniteetin omaavat Langerhans-tyyppiset dendriittisolut fagosytoivat allergeenit ja tuottavat IL10:ä ja TGF- $\beta$ :aa (Marsella ja Ahrens 2013). Monesta asiasta kiistellään vielä, kuten tulisiko allergeeniuutetta antaa kerran vai kaksi kertaa päivässä, parhaasta pitoisuudesta, sekä sen tehokkuudesta verrattuna SCIT:aan (Ozmen ja Marsella 2014). Vaikka ideaaliannosta ei ole vielä määritetty, on hoidossa käytetty allergeenien kumulatiivinen annos suurempi kuin SCIT:ssa. Tämä voi lisätä potilaan kuluja (Ozmen ja Marsella 2014). Eläinlääkärit suosittelevat SLIT:aa vaihtoehtoisena hoitona SCIT:lle niille potilaille, joiden omistajat ovat haluttomia injektoidaan koiraansa tai jos potilailla on esiintynyt sivuvaikutuksia SCIT:ssa (Ozmen ja Marsella 2014). Sublinguaalista immunoterapiaa suositellaan myös niille potilaille, jotka eivät ole vastanneet SCIT:aan, sillä jotkin potilaat vastaavat kuitenkin SLIT:aan. Syytä siihen miksi potilas vastaa SLIT:aan, mutta ei SCIT:aan ei ole tutkittu (Ozmen ja Marsella 2014). Sublinguaalinen immunoterapia vaatii yleensä suurempia määriä allergeeneja kuin SCIT, eikä välttämättä ole paras mahdollinen vaihtoehto kiireisille omistajille, sillä hoito vaatii päivittäisen annostelun (Ozmen ja Marsella 2014).

Allergeeniuute asetetaan kielen alle annostelijapumpulla, jossa sen tulisi pysyä muutaman minuutin (Mueller 2019). Ruoka ja vesi voi vaikuttaa uutteen imeytymiseen, joten allergeeniuute

tulisi antaa 10 minuuttia ennen syömistä ja juomista (Warren 2013). Hoidon induktiovaihe on nopea ja terapeutinen annos saavutetaan n. neljässä viikossa. Ylläpitovaiheessa allergeeniuute laitetaan kielen alle 1-2 kertaa päivässä. Annos räätälöidään potilaalle sopivaksi (Warren 2013). SLIT on erittäin turvallinen hoitomuoto eikä systeemisiä haittavaikutuksia ole tähän mennessä raportoitu (Warren 2013). Lieviä sivuvaikutuksia ovat kasvojen kutina, maha-suolikanavan ärsytys ja letargia (Warren 2013).

Marsella ja Ahrens (2013) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin vuoden kestävä SLIT:n kliinisiä ja immunologisia vaikutuksia 18:a beagle-koiralla. Tutkimuksessa käytettiin valmista allergeenisekoitusta, joka sisälsi pölypunkkia, timoteitä ja tuoksukia. Allergeeniuutteesta 50% oli glyseriiniä. Tutkimuksen beagle-koirat oli herkistetty tutkimusta varten edellä mainituille allergeeneille. Uutetta asetettiin 3 painallusta (0.3 ml) kielen alle päivittäin kuukauden ajan, 6 painallusta päivittäin toisena kuukautena, sekä 8 painallusta kolmannelta kuukaudesta tutkimuksen loppuun (12kk) (Marsella ja Ahrens 2013). Koirilla ei havaittu tutkimuksen yhteydessä systeemisiä sivuvaikutuksia. Tutkimuksessa havaittiin, että SLIT:aa vastaanottaneilla koirilla kliiniset oireet paranivat enemmän kontrolliryhmään verrattuna (Marsella ja Ahrens 2013). Siedätyshoidon saaneilla koirilla Treg-solujen erittämä TGF- $\beta$ 1 nousi merkittävästi, kun taas kontrolliryhmässä nousua ei ollut havaittavissa. Määrä väheni kahden kuukauden kuluttua siitä, kun SLIT lopetettiin (Marsella ja Ahrens 2013). Interleukiini-10- pitoisuuden suhteen tulokset vaihtelivat riippuen allergeenistä (Marsella ja Ahrens 2013).

Myös SLIT:ssa on sekä hyviä ja huonoja puolia. Sublinguaalinen immunoterapia on tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa todettu erittäin turvalliseksi ja teho on tutkimuksissa todettu olevan verrattavissa SCIT:aan. Siedätyshoito on helppo annostella potilaalle kotona, eikä potilasta tarvitse pistää (Mueller ym. 2018). Potilaat, jotka eivät ole vastanneet SCIT:aan saattavat vastata SLIT:aan (Ozmen ja Marsella 2014). Toisaalta SLIT:ssa tarvitaan suurempia määriä allergeeneja ja tiheämpää annostelua. Sublinguaalisesta immunoterapiasta on tällä hetkellä hyvin vähän tutkimustietoa verrattuna SCIT:aan (Mueller ym. 2018).

### 2.4.3 Intralymfaattinen immunoterapia

Vaikka siedätyshoito on todettu erittäin tehokkaaksi hoitomuodoksi atooppisessa dermatiitissa, vain pieni osa valitsee siedätyshoidon. Tämän uskotaan johtuvan siitä, että markkinoilta löytyy tehokkaita ja hyvin siedettyjä oireenmukaisia hoitomuotoja (Schildt, henkilökohtainen tiedonanto). Myös pitkä hoitajakso, suuri pistosmäärä ja pelko allergisista reaktioista voi olla syynä (Martínez-Gómez ym. 2009).

Immuunivasteet syntyvät sekundaarisissa imukudoksissa, joissa antigeeniä esittelevät solut esittelevät antigeenien epitooppeja peptideinä T-lymfosyyteille. Mikäli kaikki antigeenit eivät päädy edellä mainittuihin imukudoksiin, voi suuri määrä antigeenejä jäädä immuunipuolustukselta huomioimatta. Tästä syntyi ajatus, että mikäli antigeenit pistetään suoraan imusolmukkeeseen, voidaan mahdollisesti saada parempi vaste kuin ihonalaisessa tai sublinguaalisessa immunoterapiassa (Martínez-Gómez ym. 2009). Sublinguaalinen immunoterapia on havaittu tehokkaaksi ja potilasystävälliseksi, mutta kuten ihonalaisessa immunoterapiassa, myös sublinguaalisen siedätyshoidon kesto on pitkä ja vaaditut allergeenimäärät ovat moninkertaisia ihonalaiseen siedätyshoitoon verrattuna (Martínez-Gómez ym. 2009). Martínez-Gómez ym. (2009) tekemä tutkimus hiirillä osoittaa, että allergeenin pistäminen suoraan imusolmukkeeseen indusoi tehokkaammin immuunivastetta, erityisesti Th1-vastetta, verrattuna perinteiseen ihonalaiseen siedätyshoitomuotoon. Intralymfaattinen reitti vaati myös vähemmän allergeeneja verrattuna ihonalaiseen siedätyshoitomuotoon (Martínez-Gómez ym. 2009). Tutkimuksessa havaittiin, että vain osa ihonalaisesti pistetyistä antigeeneistä päätyi sekundaarisiin imukudoksiin ja suurin osa maksaan. Intralymfaattisessa siedätyshoidossa kaikki antigeenit päätyivät sekundaariseen imukudokseen esittelijäsoluille. Intralymfaattisessa siedätyshoidossa vaadittava allergeeniannos on tämän takia pieni, joka vähentää mahdollisten hoitoon liittyvien haittavaikutusten syntyä (Martínez-Gómez ym. 2009).

Ihmisillä kolme kuukausittaista intralymfaattista siedätyshoitokertaa vähensi siitepölyallergian oireita ja aiheutti vähemmän haittavaikutuksia verrattuna ihonalaiseen siedätyshoitoon (Timm ym. 2018). Ihmisillä intralymfaattista immunoterapiaa on käytetty turvallisesti ja onnistuneesti

siitepölyallergiaan, sekä kissa-allergiaan (Timm ym. 2018). Koirilla on tehty kaksi julkaistua tutkimusta liittyen intralymfaattiseen siedätyshoitoon (Fischer ym. 2016, Timm ym. 2018).

Fischer ym. (2016) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin intralymfaattisen siedätyshoidon tehoa 20:lla atooppista dermatiittia sairastavalla koiralla. Koiriin pistettiin alumiinilla saostettuja allergeenejä neljän viikon välein 3-7 kertaa popliteaali-imusolmukkeeseen (polven takainen imusolmuke) (Fischer ym. 2016). Kutinaa, ihomuutoksia, samanaikaisia lääkityksiä ja haittavaikutuksia arvioitiin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana neljän viikon välein 24:n viikon ajan. Kliininen vaste oli tutkimuksen mukaan hyvä 60%:lla koirista ja joillakin vaste näkyi jo neljän viikon kuluttua ensimmäisestä hoidosta (Fischer ym. 2016). Keskimääräinen tarvittava injektiomäärä hoidon aikana oli 5.6. Kaikki koirat sietivät hoitoa hyvin, eikä haittavaikutuksia havaittu hoidon aikana tai sen jälkeen (Fischer ym. 2016).

Timm ym. (2018) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin intralymfaattisen siedätyshoidon pitkäaikaisvaikutuksia koirilla. Tutkimuksessa on tiettyjä rajoituksia, kuten kontrolliryhmän ja sokkouden puute. Myös suuri osa koirista menetettiin tutkimuksen aikana, kun ne eivät ilmaantuneet kontrolleihin. Tutkimuksessa siedätyshoito pistettiin ultraääniohjeistettuna popliteaali-imusolmukkeeseen kuukausittain 3-5 kuukauden ajan. Koirat arvioitiin ennen siedätyshoidon alkua, sekä 1, 2, 3, 6 ja 12 kuukautta tutkimuksen alusta (Timm ym. 2018). Intralymfaattista siedätyshoitoa siedettiin hyvin ilman rauhoitusta ja tutkimuksessa havaittiin vain vähäisiä haittavaikutuksia, kuten imusolmukkeen lievää suurentumista ja lievää kutinan lisääntymistä yksittäisillä koirilla muutama päivä hoidon jälkeen. Tutkimuksessa oli mukana 51 koira. Kahdellakymmenelläkahdella koiralla havaittiin kehittyneen pitkä toleranssi (6-8kk) 4-6 intralymfaattisen siedätyshoitokerran jälkeen. Kuusi tutkituista koirista eivät parantuneet merkittävästi kliinisesti ja saivat enemmän kuin kuusi hoitoa. Viisi koira aloitti ihonalaisen siedätyshoidon ja kaksi koira sublinguaalisen siedätyshoidon joko heti intralymfaattisen siedätyshoitojakson jälkeen, mikäli vaste ei ollut riittävä tai myöhemmin vuoden sisällä tutkimuksesta, kun oireet palasivat (Timm ym. 2018). Viisi edellä mainituista seitsemästä koirasta vastasi hyvin jatkohoitoon. Yksi koira jättäytyi pois tutkimuksesta, koska sillä ei havaittu merkittävää vastetta kolmen kuukauden sisään hoidon aloituksesta (Timm ym. 2018). Loput 21 koira eivät saapuneet kontrolleihin sovitusti, joten ne jätettiin pois tutkimuksesta (Timm ym. 2018). Suuri määrä koiria ei siis parantunut kliinisesti hoidon aikana tai oireet jopa

pahenivat, jolloin hoitomuoto vaihdettiin ihonalaiseen siedätyshoitoon. Tutkimuksen loppupäätelmänä oli, että lyhytaikainen intralymfaattinen siedätyshoito ei voi korvata jatkuvaa ihonalaista siedätyshoittoa kaikilla atooppisilla koirilla, sillä moni ei vastaa siihen toivotusti (Timm ym. 2018). Omistajien tekemien arvioiden mukaan 40-68%:lla koirista, riippuen analyysimenetelmästä, oireet paranivat merkittävästi intralymfaattisen siedätyshoidon aikana. Tulos vastaa ihonalaisesta- ja sublinguaalisesta siedätyshoidosta saatuja tuloksia (Timm ym. 2018). Täydellinen remissio havaittiin 13-24%:lla koirista, riippuen analyysimenetelmästä. Viittä koira seurattiin neljän vuoden ajan tutkimuksen jälkeen. Koirat eivät tarvitse muita lääkityksiä kuin 1-3 intralymfaattista siedätyshoitokertaa vuodessa pysyäkseen remissiassa. Näin ollen joillain koirilla intralymfaattinen siedätyshoito alumiinisaostetuilla allergeeneilla voi johtaa pitkäaikaiseen kliiniseen remissioon rajatulla määrällä pistoshoitoja, verrattuna SCIT:aan tai SLIT:aan, joissa hoito on usein pitkäaikainen (Timm ym. 2018). Tutkimuksessa havaittiin >50%:n väheneminen ihomuutospisteytyksessä ja kutinassa viidesosalla koirista kuukausi ensimmäisen intralymfaattisen siedätyshoitokerran jälkeen. Näin ollen ILIT voi osalla indusoida nopean kliinisen vasteen (Timm ym. 2018).

Intralymfaattinen immunoterapia vaatii tähän asti tehtyjen tutkimusten perusteella pienempiä annoksia allergeenia verrattuna ihonalaiseen- ja sublinguaaliseen siedätyshoitomuotoon (Martínez-Gómez ym. 2009). Tutkimuksissa ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia ja hoito on ollut hyvin siedetty. Joillain potilailla vaste on kehittynyt nopeammin kuin perinteisessä siedätyshoitomuodossa ja joillain potilailla ILIT voi mahdollisesti johtaa pitkäaikaiseen kliiniseen remissioon rajatulla määrällä pistoshoitoja (Timm ym. 2018). Toisaalta ILIT:sta koirien atooppisen dermatiitin hoidossa on hyvin vähän tutkittua tietoa tällä hetkellä, jonka takia kyseisestä siedätyshoitomuodosta ei voi vetää vielä suuria johtopäätöksiä. Enemmän tutkimustietoa tarvitaan mm. ILIT:n hoitoprotokollasta ja pitkäaikaisvaikutuksista.

### 3 POHDINTA

Atooppinen dermatiitti on koirilla hyvin yleinen ihosairaus. Siihen nähden, miten yleinen ihosairaus on kyseessä ja miten kyseisen sairauden tautimekanismia voi muuttaa ja mahdollisesti parantaa siedätyshoidolla ei meille eläinlääketieteellisessä ole opetettu siitä paljoakaan. On myös mahdollista, että siedätyshoidot eivät kuulu perusopetukseen ja niistä opitaan vasta perehtyessä syvemmin dermatologiaan. Joitain perusasioita olisi kuitenkin hyvä käydä läpi myös perusopetuksessa.

Uusia lääkkeitä kutinan oireenmukaiseen hoitoon on tullut hiljattain useampia, mutta kuinka usein omistajille mainitaan siedätyshoito hoitovaihtoehtona? Kokemukseni mukaan ei kovinkaan usein. Ennen tämän työn kirjoittamista olen itsekin tehnyt saman virheen ja hoitanut atooppista dermatiittia sairastavat potilaani oireenmukaisesti, sillä mielestäni minulla ei ole ollut tarpeeksi tietoa siedätyshoidoista atooppisen dermatiitin hoidossa, että voisin perustella sen hyödyt potilaan omistajalle. Tulevaisuudessa tulen ehdottamaan siedätyshoitoa useammin atooppista dermatiittia sairastaville potilaille. Päätös siitä, mikäli siedätyshoito halutaan aloittaa jää omistajalle. Mikäli ei itse pysty tarjoamaan siedätyshoitoa potilaalle, olisi hyvä tietää mitkä läheiset eläinlääkäriasemat sitä pystyvät tarjoamaan, jotta potilaan voi tarvittaessa lähettää eteenpäin.

Atooppisen dermatiitin diagnosointi voi olla hyvinkin haastavaa. Atooppisen dermatiitin diagnosointiin ei ole mitään yksittäistä testiä vaan diagnoosiin päädytään poissulkemalla muut iho-oireita aiheuttavat sairaudet. Diagnoosiin pääseminen on aikaa vievää ja vaatii omistajalta sitoutumista. Kun diagnoosiin on päästy ja päädytään aloittamaan siedätyshoito, on sekin aikaa vievää ja vaatii omistajalta sitoutumista. Kaikki omistajat eivät välttämättä ole valmiita sitoutumaan pitkäaikaiseen siedätyshoitoon. Kaikki potilaat eivät myöskään vastaa toivotusti siedätyshoitoon ja vaste on joka tapauksessa harvoin sataprosenttinen. Jotkin potilaat eivät hyödy siedätyshoidosta ollenkaan. Moni potilas tarvitsee myös siedätyshoidon ohella oireenmukaista hoitoa. Sekä eläinlääkärin ja omistajan hyvä tiedostaa nämä asiat ennen siedätyshoitoon ryhtymistä, jotta omistajalla on kaikki tarvittava tieto ennen päätöksentekoa.



Mikäli omistaja ei halua aloittaa koiralleen siedätyshoitoa on potilas kuitenkin hoidettava oireenmukaisesti. Markkinoille on hiljattain tullut muutamia uusia lääkkeitä, kuten oklasitinibi ja lokivetmabi, kutinan oireenmukaiseen hoitoon. Uudet lääkkeet ovat useilla potilailla erittäin tehokkaita ja ne ovat tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisiksi. Toisaalta uudet lääkkeet ovat olleet markkinoilla vasta muutaman vuoden, eikä niiden pitkäaikaisvaikutuksista ole tutkittua tietoa.

Eri siedätyshoitomuodoista löytyy eri määriä tutkimustietoa. SCIT:a löytyy eniten ja ILIT:a vähiten. Suurin osa tutkimuksista on tehty pienellä otoskoolla ilman kontrollia. Toivottavaa olisi, että otoskoot tutkimuksissa olisivat suurempia. Enemmän kaksoissokkoutettuja, satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia tarvitaan atooppisen dermatiitin patogeneesistä, allergiatesteistä ja eri siedätyshoitomuodoista, jotta niistä saadaan luotettavaa tietoa ja siedätyshoitoja voidaan kehittää tehokkaammiksi. Toisaalta kontrolliryhmään liittyy eettinen kysymys. Onko eettisesti oikein jättää kontrolliryhmä hoitamatta? Siedätyshoidon tehon tutkiminen voi viedä yli vuoden, jolloin kontrolliryhmä joutuu kärsimään pitkän aikaa oireistaan.

Tällä hetkellä eläinpuolella ei ole standardisoituja allergiatestejä, allergeeniuutteita eikä siedätyshoitoprotokollia. Tämä tarkoittaa sitä, että allergiatestejä voi olla hankala suorittaa ja tulkita, allergeeniuutteissa on vaihtelevuutta ja siedätyshoitoprotokollat saattavat eri klinikoilla olla hyvinkin erilaisia. Siedätyshoitoon tarvitaan standardoituja allergiatestejä, allergeeniuutteita ja siedätyshoitoprotokollia, jotta siedätyshoidon suunnitteleminen ja antaminen olisi helpompaa eläinlääkäreille. Myös tutkimuksissa käytettävät allergeeniuutemäärät ja siedätyshoitoprotokollat vaihtelevat suuresti, joten tutkimustietojen vertaaminen keskenään on melkein mahdotonta.

Atopian kaltaisesta dermatiitista löytyy hyvin vähän tietoa. Kyseisen sairauden oirekuva on samanlainen kuin atooppisessa dermatiitissa, mutta kiertäviä IgE-vasta-aineita ei voida havaita atopian kaltaista dermatiittia sairastavilla. Minulle jäi epäselväksi vastaavatko kyseiset potilaat siedätyshoitoihin ja mikäli eivät, kuinka suuri on näiden osuus siedätyshoitopotilaista, jotka eivät vastaa siedätyshoitoon? Lisää tietoa tarvitaan atopian kaltaisesta dermatiitista ja sen tautimekanismeista.

Loppupäätelmänä voidaan todeta, että paljon tutkimustietoa tarvitaan vielä eri osa-alueilta atooppiseen dermatiittiin ja siedätyshoitoihin liittyen. Nykyisen tutkimustiedon mukaan käytössä olevat siedätyshoitomuodot ovat hyvin siedettyjä ja moni atooppista dermatiittia sairastavista potilaista hyötyy siedätyshoidosta. Mikäli yksi siedätyshoitoreitti ei toimi, voidaan kokeilla toista siedätyshoitomuotoa.

## 4 LÄHDELUETTELO

Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014, 133: 621-631. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088

Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm-Björkman A. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. *PLoS One* 2017, 12(6): e0178771. doi: 10.1371/journal.pone.0178771

Colombo S, Hill PB, Shaw DJ, Thoday KL. Requirement for additional treatment for dogs with atopic dermatitis undergoing allergen-specific immunotherapy. *The Veterinary Record* 2007, 160: 861-864. doi: 10.1136/vr.160.25.861

Day MJ. *Clinical immunology of the dog and cat*. 2 p. Manson Publishing, 2012.

Day MJ, Schultz RD. *Veterinary Immunology: Principles And Practice*. 2 p. CRC Press Taylor & Francis Group, 2014.

DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Veterinary Dermatology* 2016, 27: 82-e24. doi: 10.1111/vde.12284

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21: 23-31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x

Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, Hevezi P, Plessner K, Schrupf H, Krjutskov K, Sergeeva O, Muller HW, Tsoka S, Kere J, Dillon SR, Steinhoff M, Homey B. The pruritus- and T.sub.H2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016, 138: 11-21. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020

Fischer N, Rostaher A, Favrot C. Intralymphatic immunotherapy: An effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* 2016, 158: 646-652. doi: 10.17236/sat00085

Foster AP, Jackson HA, Stedman K, Knowles TG, Day MJ, Shaw SE. Serological responses to house dust mite antigens in atopic dogs while receiving allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Dermatology* 2002, 13: 211-229. doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00298\_10.x

Gedon NKY, Mueller RS. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy* 2018, 8: 41. doi: 10.1186/s13601-018-0228-5

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2014, 37: 317-324. doi: 10.1111/jvp.12101

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013, 24: 48-e12. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x

Graham LF, Torres SMF, Jessen CR, Horne KL, Hendrix PK. Effects of propofol-induced sedation on intradermal test reactions in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2003, 14: 167-176. doi: 10.1046/j.1365-3164.2003.00337.x

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001. 81(3): 255-69. doi: 10.1016/S0165-2427(01)00346-4

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81: 363-383. doi: 10.1016/S0165-2427(01)00348-8

Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular & Molecular Immunology* 2019, 16: 225-235. doi: 10.1038/s41423-019-0210-8

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research* 2015, 11: 196. doi: 10.1186/s12917-015-0515-5

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81: 289-304. doi: 10.1016/S0165-2427(01)00313-0

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001. 81(3): 227-31. doi: 10.1016/S0165-2427(01)00302-6

Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 2014, 42: 167-173. doi: 10.1055/s-0038-1623762

Hubbard TL, White PD. Comparison of subjective and objective intradermal allergy test scoring methods in dogs with atopic dermatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2011, 47: 399-405. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5638

Kennis RA, Robertson SA, Rosser EJ, Hauptman JG. Effects of propofol anesthesia on intradermally injected histamine phosphate in clinically normal dogs. 1998, 59: 7-9.

Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, Greeley EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2008, 123: 337-344. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.02.008

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology* 2009, 20: 84-98. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00727.x

Marsella R, Ahrens K. Clinical and Immunologic Effects of Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy in a Canine Model of Atopic Dermatitis: A Double Blind, Randomized,

Controlled Study. *Journal of Allergy & Therapy* 2013, 4: 11-21. doi: 10.4172/2155-6121.1000157

Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009, 20: 533-540. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00809.x

Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012, 241: 194. doi: 10.2460/javma.241.2.194

Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic Injections as a New Administration Route for Allergen-Specific Immunotherapy. *International Archives of Allergy and Immunology* 2009, 150: 59-65. doi: 10.1159/000210381

Michels GM, Walsh KF, Kryda KA, Mahabir SP, Walters RR, Hoevers JD, Martinon OM. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2016a, 27: 505-e136. doi: 10.1111/vde.12364

Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, Walters RR, Dunham SA. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2016b, 27: 478-e129. doi: 10.1111/vde.12376

Mueller RS. Update on Allergen Immunotherapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2019, 49: 1-7. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.001

Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62: 307-310. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.307

Mueller RS, Fieseler K, Zabel S, Rosychuk R. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004, 15: 4-4. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00410\_1-8.x

Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, DeBoer DJ. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy* 2018, 73: 1989-1999. doi: 10.1111/all.13464

Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2002, 32: 789-795. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01356.x

Nuttall TJ, Mueller RS, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Rème C. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2009, 20: 191-198. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00756.x

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall TJ, Prélard P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21: 233-248. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x

Ozmen I, Marsella R. Sublingual Immunotherapy in Human and Canine Atopic Dermatitis: A Mini Review. *Veterinary Sciences* 2014, 1: 136-149. doi: 10.3390/vetsci1030136

Santoro D. Therapies in Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2019, 49: 9-26. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.002

Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Journal* 2016, 207: 29-37. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.09.016

Shida M, Kadoya M, Park SJ, Nishifuji K, Momoi Y, Iwasaki T. Allergen-specific immunotherapy induces Th1 shift in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2004, 102: 19-31. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.06.003

Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2009, 20: 541-546. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00847.x

Smarr CB, Bryce PJ, Miller SD. Antigen-specific tolerance in immunotherapy of Th2-associated allergic diseases. *Critical Reviews in Immunology* 2013, 33: 389. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013007046

Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2018, 29: 123-e49. doi: 10.1111/vde.12517

Trier AM, Kim BS. Cytokine modulation of atopic itch. *Current Opinion in Immunology* 2018, 54: 7-12. doi: 10.1016/j.coi.2018.05.005

Warren S. The role of allergen-specific immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis: Part 1. *Companion Animal* 2012, 17: 30-35. doi: 10.1111/j.2044-3862.2012.00251.x

Warren S. The role of allergen-specific immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis: Part 2. *Companion Animal* 2013, 18: 27-31. doi: 10.1111/j.2044-3862.2012.00262.x

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology* 2002, 13: 89-102. doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x